202415655

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202415655 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：112120848 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/551 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/13 美國 63/351,715
2022/06/13 美國 63/351,697
2022/08/05 美國 63/395,630
2022/08/05 美國 63/395,638
2022/09/15 美國 63/407,006
2022/09/15 美國 63/407,012
2022/10/28 美國 63/420,421
2022/12/29 美國 63/436,009
2023/02/10 美國 63/444,801
2023/04/19 美國 63/497,054
2023/05/09 美國 63/501,077

(71)申請人：美商樹線生物科學公司 (美國) TREELINE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：歐伯格 凱文 M OBERG, KEVIN M. (US)；韓森 約書華 D HANSEN, JOSHUA D. (US)；寇瑞亞 馬修 D CORREA, MATTHEW D. (US)；英格曼 傑佛瑞 A ENGELMAN, JEFFREY A. (US)；利華森 喬爾 D LEVERSON, JOEL D. (US)；馬龍 塔米 J MARRONE, TAMI J. (US)；麥克尼爾 馬修 H MCNEILL, MATTHEW H. (US)；納吉 馬克 A NAGY, MARK A. (US)；施列瑟 克麗斯汀 D SCHLEICHER, KRISTIN D. (US)；瓦萊里 安德魯 VALIERE, ANDREW (US)；嚴明 YAN, MING (CN)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 622 頁

(54)名稱

1，8—萘啶—2—酮異雙功能ＢＣＬ６降解劑

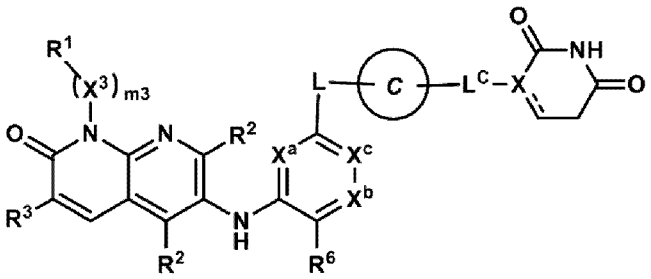
(57)摘要

本揭示案提供誘導 BCL6 蛋白質降解之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有該等化合物之組合物以及使用及製備該等化合物之方法。

This disclosure provides compounds of Formula (**I**) (e.g., Formula (**I-1**), Formula (**I-a**) (e.g., Formula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), or (**I-a-6**)), or Formula (**I-b**) (e.g., Formula (**I-b-1**) or (**I-b-2**))), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that induce degradation of a BCL6 protein. These

compounds are useful, for example, for treating a cancer in a subject (e.g., a human). This disclosure also provides compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

特徵化學式：



式(I)

202415695

【發明摘要】

【中文發明名稱】1,8-萘啶-2-酮異雙功能 BCL6 降解劑

【英文發明名稱】1,8-NAPHTHYRIDIN-2-ONE HETEROBIFUNCTIONAL BCL6 DEGRADERS

【中文】

本揭示案提供誘導 BCL6 蛋白質降解之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有該等化合物之組合物以及使用及製備該等化合物之方法。

【英文】

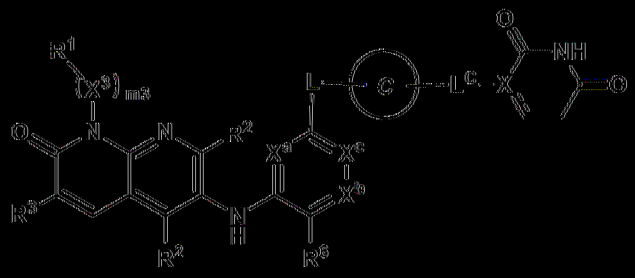
This disclosure provides compounds of Formula (**I**) (e.g., Formula (**I-1**), Formula (**I-a**) (e.g., Formula (**I-a-1**), (**I-a-2**), (**I-a-3**), (**I-a-4**), (**I-a-5**), or (**I-a-6**)), or Formula (**I-b**) (e.g., Formula (**I-b-1**) or (**I-b-2**))), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that induce degradation of a BCL6 protein. These compounds are useful, for example, for treating a cancer in a subject (e.g., a human). This disclosure also provides compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】1,8-萘啶-2-酮異雙功能 BCL6 降解劑

【英文發明名稱】1,8-NAPHTHYRIDIN-2-ONE HETEROBIFUNCTIONAL BCL6 DEGRADERS

【技術領域】

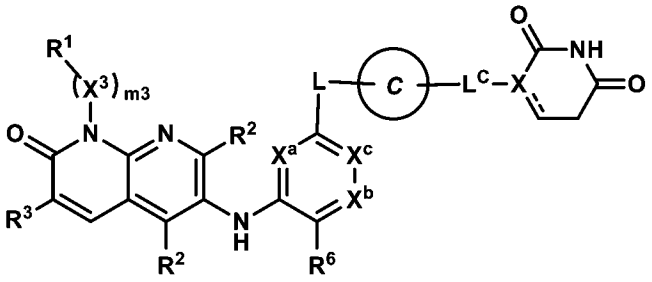
【0001】　本揭示案提供誘導 BCL6 蛋白質降解之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有該等化合物之組合物以及使用及製備該等化合物之方法。

【先前技術】

【0002】　B 細胞淋巴瘤 6 (BCL6)蛋白質為淋巴濾泡內之生發中心(GC)之形成及維持所涉及的轉錄抑制因子。其控制 GC 功能且協調 GC B 細胞成熟中之信號傳導介體的活性。存在超過 1000 種已知或推定 BCL6 靶基因，包括 *MYC*、*BCL2*、與 DNA 損傷反應有關之基因(例如，*ATR*、*TP53*)及與細胞週期檢查點控制有關之基因(例如，*CDKN1A*、*CDKN1B*)。BCL6 在 GC 之暗區細胞中表現，其中允許發生體細胞超突變以產生高親和力 B 細胞受體。BCL6 之過表現或失去控制(例如，藉由易位)可允許 BCL6 之促超突變功能維持及抗腫瘤功能消除。

【發明內容】

【0003】　本文提供式(**I**)化合物：



式(**I**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及$\mathbf{R^{b1}}$；

m3為0、1、2或3；

各$\mathbf{X^3}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N$\mathbf{R^f}$-、-C(=O)-及視情況經1-3個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-3}伸烷基；

前提條件為該N-$(\mathbf{X^3})_{m3}$-$\mathbf{R^1}$部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-鹵基或N-鹵基鍵；

各$\mathbf{R^2}$係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OH及-N$\mathbf{R^d R^e}$；

$\mathbf{R^3}$係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4 R^4}$)-$\mathbf{A^2}$及-CH=CH-$\mathbf{A^2}$，其中：

$\mathbf{A^1}$為-O-或-S-；

各$\mathbf{R^4}$係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；或

該$\mathbf{R^4}$對與其各自所連接之碳原子一起形成C_{3-6}環烷基環或4-8員雜環基環，其中該C_{3-6}環烷基環或該4-8員雜環基環視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

$\mathbf{A^2}$係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$及-C(=NH)NH_2，其中：

$\mathbf{R^{3A}}$係選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基及3-8員雜環基，各自視情況經1-6個獨立地選自由$\mathbf{R^a}$及-(C_{0-3}伸烷基)-$\mathbf{R^{b1}}$組成之群的取代基取代；

$\mathbf{X^a}$及$\mathbf{X^c}$係獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CF，前提條件為$\mathbf{X^a}$及$\mathbf{X^c}$中之一或兩者為N；

$\mathbf{X^b}$係選自由N及C$\mathbf{R^{x1}}$組成之群；

$\mathbf{R^6}$及$\mathbf{R^{x1}}$各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}鹵烷基、C_{1-2}烷氧基、CN及-C≡CH；

L 為-$(\mathbf{L}^{A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L}^{A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 1 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L}^{A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L}^{A1}$、$\mathbf{L}^{A3}$ 及 $\mathbf{L}^{A4}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L}^{A}$ 為 $\mathbf{L}^{A4}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L}^{A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L}^{A1}$ 及 $\mathbf{L}^{A3}$；

各 $\mathbf{L}^{A1}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^{L}-及-$C(R^{L})_2$-；

各 $\mathbf{L}^{A3}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-$N(R^{d})$-、-$N(R^{b})$-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-及 C(=O)；

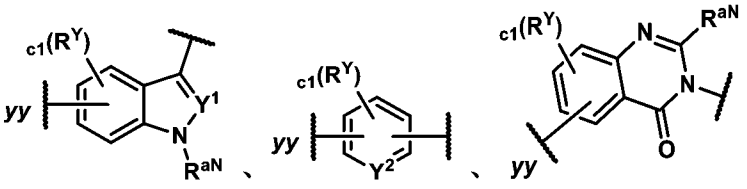
各 $\mathbf{L}^{A4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

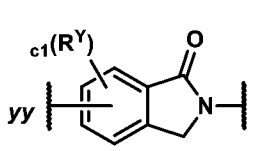
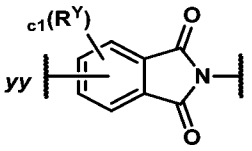
(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$ 或 O-$S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R}^{L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、-$NR^{d}R^{e}$、C(=O)$N(R^{f})_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^{f})_2$、-R^{b}及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：


及

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^a}-$、$-C(\mathbf{R^a})_2-$、-C(=O)-、$-N(\mathbf{R^d})-$ 及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；且

進一步前提條件為當**環 C** 經由環氮連接至$-\mathbf{L^C}-$時，則 **X** 為 CH，且 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$；

(g) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C(=O)C_{1\text{-}6}$ 烷基；

(h) C(=O)OH；

(i) $C(=O)OC_{1\text{-}6}$ 烷基；

(j) $C(=O)OC_{1\text{-}6}$ 鹵烷基；

(k) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(l) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(m) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(n) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(o) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$取代；

各 $\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$及$-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各$-\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$烷基)-、$-S(O)_{0-2}$-、C(=O)及C_{1-3}伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$取代；

各 $\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$鹵烷氧基、$-N\mathbf{R^dR^e}$、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；

各 $\mathbf{R^d}$及 $\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$、側氧基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-(C_{0-3}$伸烷基)-C_{1-6}烷氧基、$-(C_{0-3}$伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、$-(C_{0-3}$伸烷基)-NH_2、$-(C_{0-3}$伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)及$-(C_{0-3}$伸烷基)-$N(C_{1-3}$烷基$)_2$。

【0004】　本文亦提供醫藥組合物，該等醫藥組合物包含式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例

如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【0005】　本文提供用於治療有需要之個體之癌症的方法，該等方法包括向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如本文所提供之醫藥組合物。

【0006】　本文亦提供 BCL6 蛋白質，該等蛋白質與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【0007】　本文亦提供三元複合物，該等三元複合物包含 BCL6 蛋白質、式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及 CRBN 蛋白質或其一部分。

【0008】　為有助於理解本文所闡述之揭示內容，提供許多額外術語。一般而言，本文所用之命名及所述之有機化學、藥物化學及藥理學中之實驗室程序為此項技術中熟知及常用之彼等。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與一般熟習本揭示案所屬技術者通常所理解之含義相同的含義。本說明書及所附附錄通篇提及之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。在本揭示案與以引用之方式併入之任何內容之間相矛盾之情況下，以本揭示案為準。

【0009】　本發明之一或多個實施例之細節在隨附圖式及以下描述中闡述。本發明之其他特徵及優點將自描述及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0010】 本申請案主張2022年6月13日提交之美國臨時申請案第63/351,715號、2022年6月13日提交之美國臨時申請案第63/351,697號、2022年8月5日提交之美國臨時申請案第63/395,630號、2022年8月5日提交之美國臨時申請案第63/395,638號、2022年9月15日提交之美國臨時申請案第63/407,006號、2022年9月15日提交之美國臨時申請案第63/407,012號、2022年10月28日提交之美國臨時申請案第63/420,421號、2022年12月29日提交之美國臨時申請案第63/436,009號、2023年2月10日提交之美國臨時申請案第63/444,801號、2023年4月19日提交之美國臨時申請案第63/497,054號及2023年5月9日提交之美國臨時申請案第63/501,077號的優先權。

電子提交之文本檔案之描述

【0011】 本申請案含有已按XML格式電子提交之序列表。序列表XML以引用之方式併入本文中。2023年5月26日創建之該XML檔案命名為TLS-037TW_SL.xml且大小為2,663位元組。

【0012】 本揭示案提供誘導BCL6蛋白質降解之式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等化合物之方法。

【0013】 在抗原激發後，生發中心(GC)在淋巴濾泡中形成，且GC暗區中之B細胞經歷快速增殖及體細胞超突變，其免疫球蛋白可變基因兩者均產生高親和力B細胞受體，以及包括*BCL6*之其他基因。BCL6常常視為GC反應之『主調控因子』。在一些癌症中，BCL6可發生突變、易位，及/或BCL6表現可上調。參見例如 Leeman-Neill 及 Bhagat, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 22.2 (2018): 143-152；Mlynarczyk 及 Melnick. *Immunological Reviews* 288.1 (2019): 214-

239。

【0014】 BCL6蛋白質具有多個結構域，包括BTB結構域、RD2結構域及DNA結合結構域。N端BTB結構域為BCL6之同二聚化位點，且單體界面形成「側溝」，其為*BCL6*之內源輔抑制因子(諸如SMRT、NCOR及BCOR)之結合位點。參見例如 Cardenas, Mariano G.等人, *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893。

【0015】 誘導靶蛋白降解之化合物有時稱作異雙功能化合物、PROTAC或降解劑。此類化合物一般包括結合至靶蛋白之部分及結合至泛素 E3 連接酶(有時稱作E3連接酶或簡稱E3)之部分，此兩個部分視情況由連接子隔開。為誘導降解，據信異雙功能化合物誘導靶蛋白、化合物及E3連接酶之間形成三元複合物。三元複合物形成後，接著繼之以靶蛋白泛素化及泛素化之靶蛋白由蛋白酶體降解。若干 E3 連接酶已用作異雙功能降解劑之配偶體 E3 連接酶。在本文中，使用羥腦苷脂(cereblon，CRBN) E3連接酶(本文中亦稱作CRBN蛋白質)。

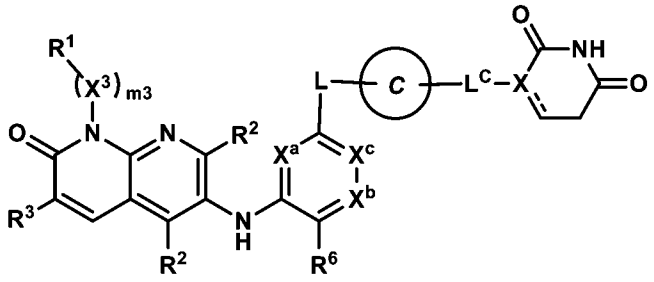
【0016】 用於靶蛋白之降解方法相較於例如靶蛋白之小分子抑制可具有潛在優點。一個潛在優點在於，異雙功能化合物之作用持續時間一般基於靶蛋白之再合成速率。另一個潛在優點在於，據信許多異雙功能化合物自泛素化之靶蛋白-E3 連接酶複合物釋放且可用於形成更多三元複合物；此有時稱作異雙功能化合物之「催化」週轉。靶蛋白之降解在一些情況下亦可比小分子抑制有利，此係因為降解可削弱靶蛋白之支架功能，而小分子則不能。一般亦據信對於三元複合物之形成，並不始終需要對靶蛋白之高親和力。

【0017】 異雙功能化合物進一步描述於例如國際公開案第 WO 2021/077010號及第WO 2022/221673號；McCoull, William 等人, *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141；Chamberlain 及 Hamann, *Nature Chemical Biology* 15.10 (2019): 937-944；Li 及 Song, *Journal of Hematology & Oncology* 13 (2020): 1-14；Wu 等

人, *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614；Dong 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 64.15 (2021): 10606-10620；Yang 等人, *Targeted Oncology* 16.1 (2021): 1-12 中。

化合物實施例

【0018】 本文提供式(**I**)化合物：



式(**I**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及 $\mathbf{R^{b1}}$；

m3 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{X^3}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N$\mathbf{R^f}$-、-C(=O)-及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 伸烷基；

前提條件為該 N-($\mathbf{X^3}$)$_{m3}$-$\mathbf{R^1}$ 部分不含任何 O-O、N-O、N-N、O-鹵基或 N-鹵基鍵；

各 $\mathbf{R^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、-OH 及-N$\mathbf{R^d R^e}$；

$\mathbf{R^3}$ 係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4 R^4}$)-$\mathbf{A^2}$ 及-CH=CH-$\mathbf{A^2}$，其中：

$\mathbf{A^1}$ 為-O-或-S-；

各 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；或

該 $\mathbf{R^4}$ 對與其各自所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 4-8 員雜環基環，其中該 C_{3-6} 環烷基環或該 4-8 員雜環基環視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

$\mathbf{A^2}$ 係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$及-C(=NH)NH_2，其中：

$\mathbf{R^{3A}}$ 係選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基及 3-8 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由 $\mathbf{R^a}$ 及-(C_{0-3}伸烷基)-$\mathbf{R^{b1}}$ 組成之群的取代基取代；

$\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF，前提條件為 $\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 中之一或兩者為 N；

$\mathbf{X^b}$ 係選自由 N 及 C$\mathbf{R^{x1}}$ 組成之群；

$\mathbf{R^6}$ 及 $\mathbf{R^{x1}}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}鹵烷基、C_{1-2}烷氧基、CN 及-C≡CH；

L 為-($\mathbf{L^A}$)$_{\mathbf{n1}}$-，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 1 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-C$\mathbf{HR^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-N($\mathbf{R^d}$)-、-N($\mathbf{R^b}$)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-及 C(=O)；

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

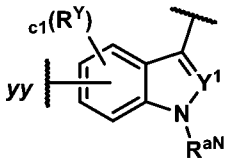
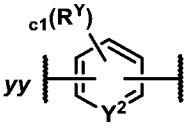
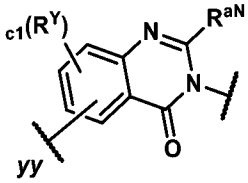
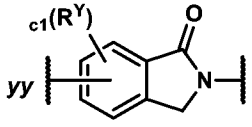
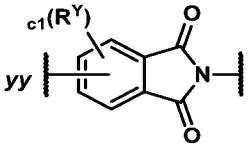
(a) C_{3-15}伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15}伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成

之群的取代基取代：$\mathbf{R}^a$ 及 $\mathbf{R}^b$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$ 或 O-S(O)$_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R}^L$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、-N$\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$、C(=O)N($\mathbf{R}^f$)$_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)、S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R}^f$)$_2$、-$\mathbf{R}^b$及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：、、、及；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^Y$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^a$ 及 $\mathbf{R}^b$；

$\mathbf{R}^{aN}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^c$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^1$ 及 $\mathbf{Y}^2$ 獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R}^Y$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^C$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^a$-、-C($\mathbf{R}^a$)$_2$-、-C(=O)-、-N($\mathbf{R}^d$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^C$ 不為 O；且

進一步前提條件為當**環 C** 經由環氮連接至-$\mathbf{L}^C$-時，則 **X** 為 CH，且 $\mathbf{L}^C$ 為一鍵；

各 $\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

(f) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；

(g) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

(h) $C(=O)OH$；

(i) $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；

(j) $C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基；

(k) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(l) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；

(m) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；

(n) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(o) C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ 及 $-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各 $-\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$ 烷基)-、$-S(O)_{0-2}-$、C(=O) 及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$ 烷氧基、$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基、$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基、$C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)及 $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基、$C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 烷基)、$S(O)_{1-}$

$_2$(C_{1-6}鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$及視情況經 1-3 個 R^h 取代之 C_{1-6}烷基；

各 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 R^h 取代之 C_{1-6}烷基；

各 R^g 係獨立地選自由以下組成之群：R^h、側氧基、C_{1-3}烷基及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 R^h 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-NH_2、-(C_{0-3}伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)及-(C_{0-3}伸烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0019】　在一些實施例中，R^3 為-A^1-C(R^4R^4)-A^2。

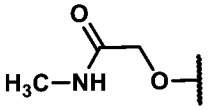
【0020】　在一些實施例中，A^1 為-O-。

【0021】　在一些實施例中，各 R^4 為 H。在一些實施例中，一個 R^4 為 C_{1-3}烷基(例如，甲基)；且另一個 R^4 為 H。

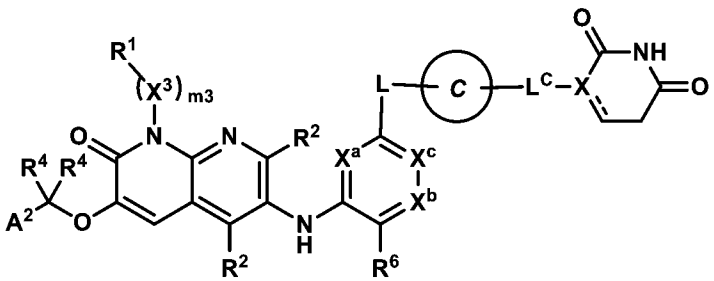
【0022】　在一些實施例中，R^3 為-CH=CH-A^2。

【0023】　在一些實施例中，A^2 為-C(O)NH_2或-C(O)N$R^{3A}R^f$。在一些實施例中，R^{3A} 為視情況經 1-6 個 R^c 取代之 C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A^2 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。舉例而言，A^2 可為-C(O)NHMe。

【0024】　在一些實施例中，R^3 為-A^1-C(R^4R^4)-A^2；A^1 為 O；各 R^4 為 H；且 A^2 為-C(O)NH_2或-C(O)N$R^{3A}R^f$，其中 R^{3A} 為視情況經 1-6 個 R^c 取代之 C_{1-3}烷基。在一些實施例中，A^2 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【0025】　在一些實施例中，R^3 為  。

【0026】　在一些實施例中，式(**I**)化合物為式(**I-1**)化合物：



式(**I-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$；且

各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地為 H 或 C_{1-3} 烷基。

【0027】 在式(**I-1**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R^4}$ 為 H。

【0028】 在式(**I-1**)之一些實施例中，$\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。舉例而言，$\mathbf{A^2}$ 可為-C(O)NHMe。

【0029】 在式(**I-1**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。舉例而言，$\mathbf{A^2}$ 可為-C(O)NHMe。

【0030】 在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$。舉例而言，$\mathbf{X^a}$ 可為 N；$\mathbf{X^c}$ 可為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 可為 CH。

【0031】 在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 CH；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。舉例而言，$\mathbf{X^a}$ 可為 CH；$\mathbf{X^c}$ 可為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 可為 CH。

【0032】 在一些實施例中，$\mathbf{R^6}$ 為鹵基(例如，-F、-Cl、-Br)或 CN。舉例而言，$\mathbf{R^6}$ 可為-Cl、-F 或 CN。

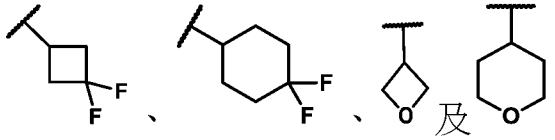
【0033】 在一些實施例中，$\mathbf{R^6}$ 為-Cl 或-F。

【0034】 在一些實施例中，各 $\mathbf{R^2}$ 為 H。

【0035】 在一些實施例中，**m3** 為 0。

【0036】 在一些實施例中，**m3** 為 1，且 $\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基或伸異丙基)。

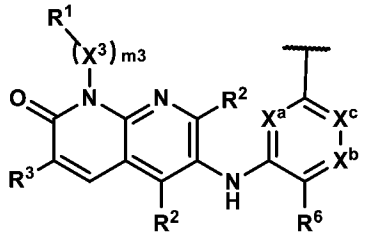
【0037】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 H。

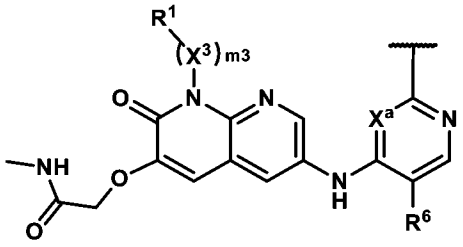
【0038】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 $\mathbf{R^{b1}}$。在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 C_{3-6} 環烷基或 4-6 員雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代。舉例而言，$\mathbf{R^1}$ 可選自由以下組成之群：、、及。

【0039】　在一些實施例中，**m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。

【0040】　在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$，其中 $\mathbf{A^1}$ 為 O；各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；

各 $\mathbf{R^2}$ 為 H；$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；$\mathbf{X^c}$ 為 N；$\mathbf{X^b}$ 為 CH；且 $\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl。在一些實施例中，**m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N。

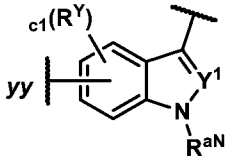
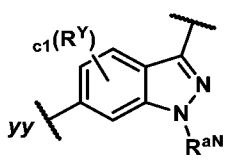
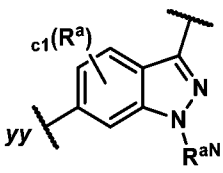
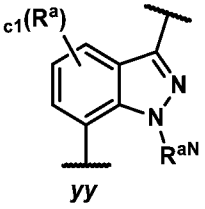
【0041】　在一些實施例中， 部分為

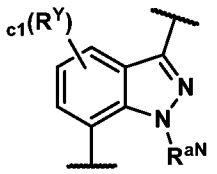
，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

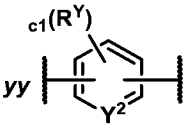
m3 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 伸烷基；且

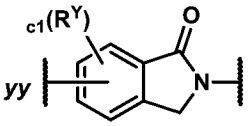
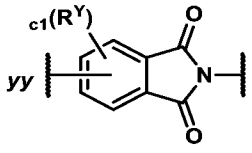
$\mathbf{R^1}$ 為 H。舉例而言，$\mathbf{X^3}$ 可為伸異丙基。

【0042】　在一些實施例中，**環 C** 為 。在一些實施例中，**環 C** 為 (例如，)。在一些實施例中，**環 C** 為 (例



如，)。在一些實施例中，**c1** 為 0。在一些實施例中，**c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。在一些實施例中，$\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，甲基)。

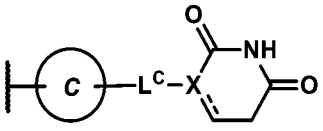
【0043】 在一些實施例中，**環 C** 為。在一些實施例中，**c1** 為 0。在一些實施例中，**c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。

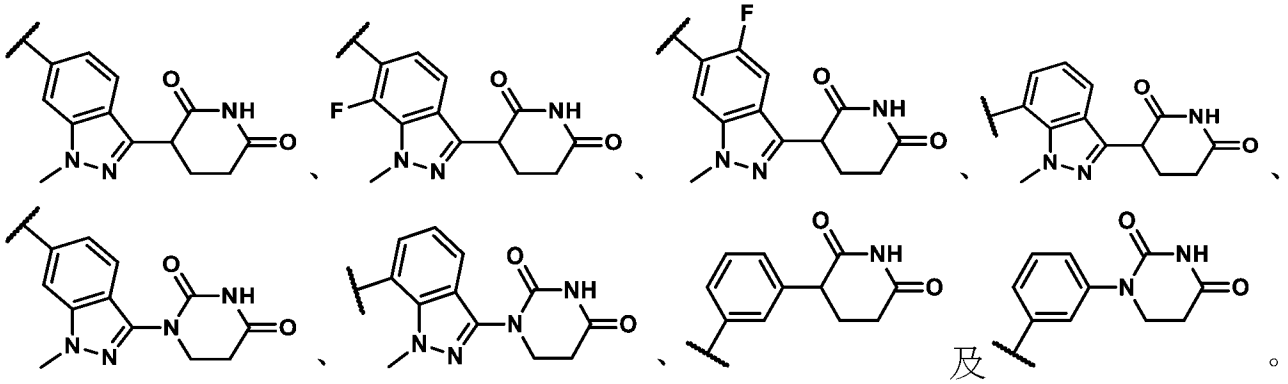
【0044】 在一些實施例中，**環 C** 係選自由以下組成之群：及。在一些實施例中，**c1** 為 0。在一些實施例中，**c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。

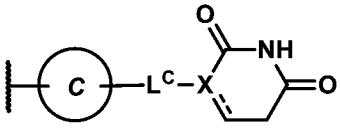
【0045】 在一些實施例中，**c1** 為 0。在一些實施例中，**c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。在一些實施例中，$\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，甲基)。

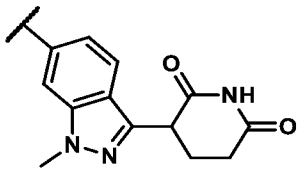
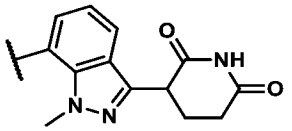
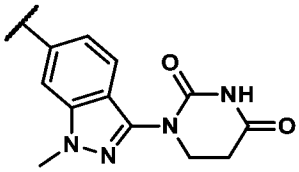
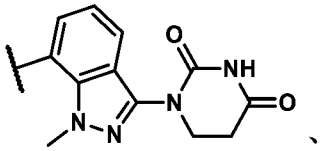
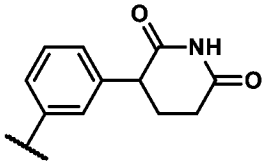
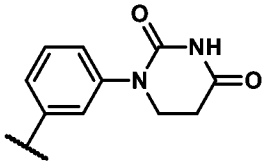
【0046】 在一些實施例中，**X** 為 CH。在一些實施例中，**X** 為 N。

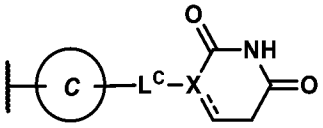
【0047】 在一些實施例中，$\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

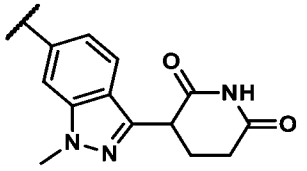
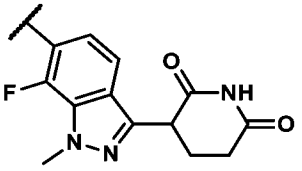
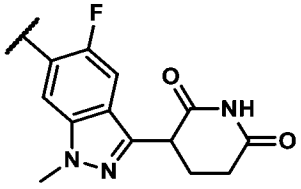
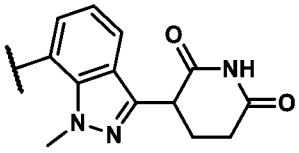
【0048】 在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：

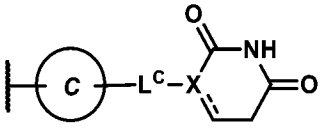


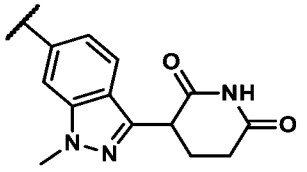
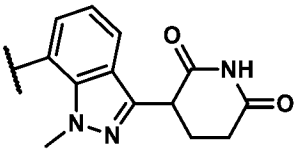
【0049】 在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：

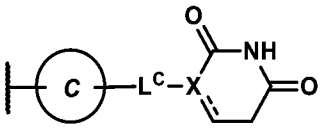
、、、、及。

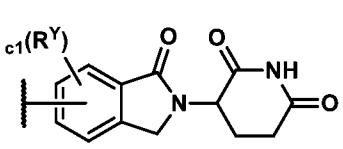
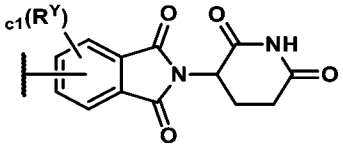
【0050】　在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：

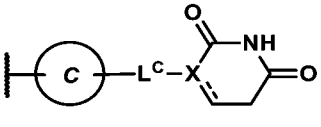
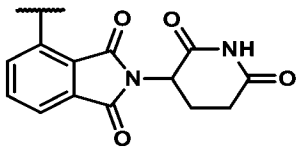
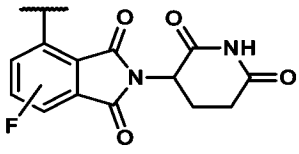
、、及。

【0051】　在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：

及。

【0052】　在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：

及。

【0053】　在一些實施例中，部分為或。

【0054】　在一些實施例中，**L** 為-$(L^A)_{n1}$-，其中 L^A 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

在一些實施例中，**n1** 為 1 至 5 之整數。在一些實施例中，**n1** 為 2 至 5 之整數(例如，2 或 3)。

【0055】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；及

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0056】　在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為 C_{3-10} 伸環烷基或 4-12 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【0057】　在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員伸雜環基。

【0058】　在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0059】　在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基。

【0060】　在一些實施例中，一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員單環含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基。在一些實施例中，另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之螺環雙環 6-10 員含氮伸雜環基。在一些實施例中，另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之橋聯雙環 6-10 員含氮伸雜環基。

【0061】　在一些實施例中，存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F；CN；C_{1-3} 烷氧基；OH；視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；及經-OH 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0062】　在一些實施例中，存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之

群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基。

【0063】　在一些實施例中，存在於$\mathbf{L^{A4}}$上之各$\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：F、甲基、CF_3、CHF_2及CH_2F。

【0064】　在一些實施例中，各$\mathbf{L^{A4}}$含有1-2個環氮原子且不含額外環雜原子。

【0065】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A1}}$為-CH_2-。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A1}}$為-CHMe-。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A1}}$為-$C(Me)_2$-。

【0066】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為-O-、-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-。

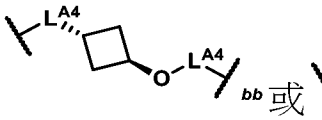
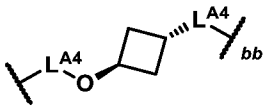
【0067】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，各$\mathbf{L^{A1}}$為CH_2。

【0068】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{1-2}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A1}}$為-CH_2-。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為NH或N(C_{1-3}烷基)(例如，NH)。在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-CH_2-NH-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-10員伸雜環基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基。

【0069】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為NH。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為-O-。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-8(例如，4-6)員含氮伸雜環基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之螺環雙環6-12(例如，8-12)員含氮伸雜環基。

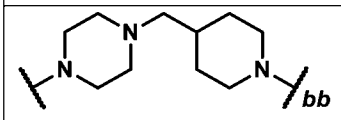
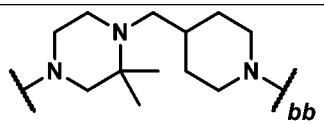
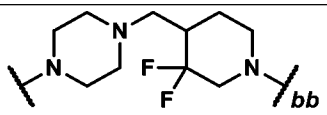
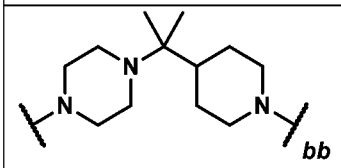
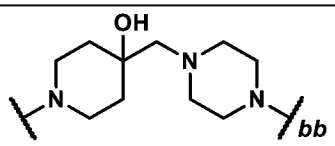
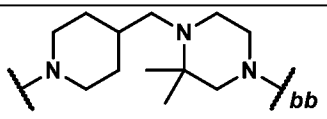
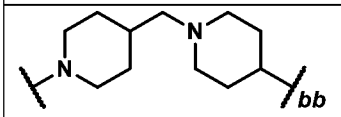
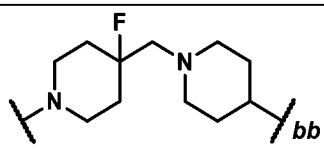
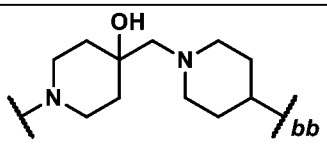
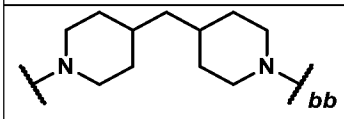
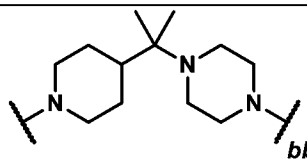
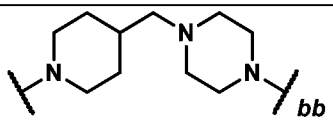
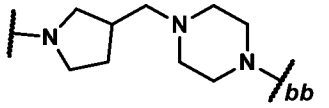
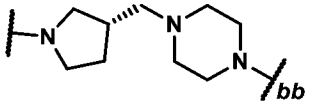
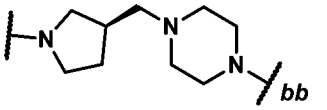
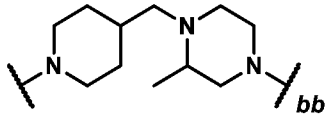
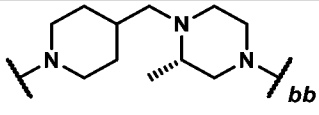
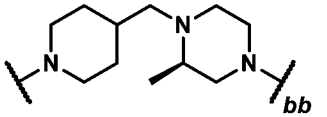
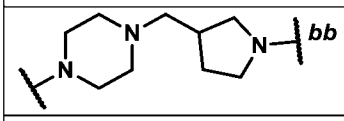
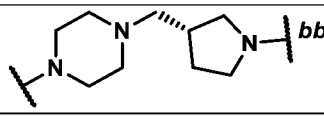
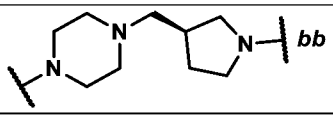
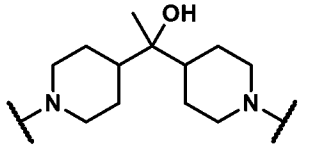
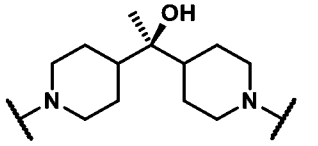
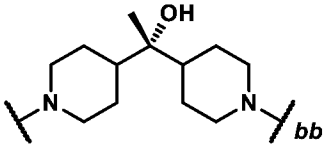
【0070】　在一些實施例中，**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***或-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

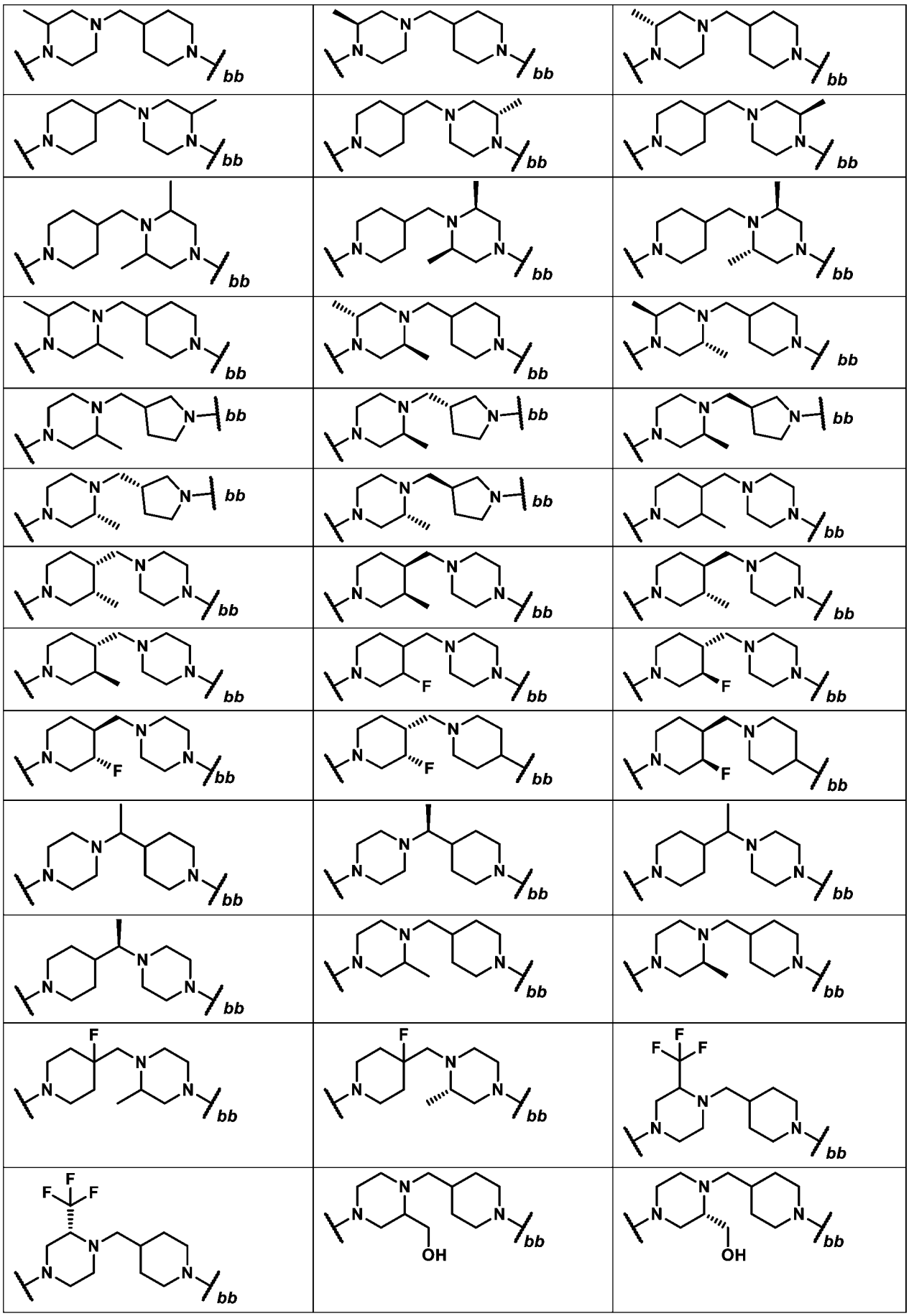
【0071】　在一些實施例中，**L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-(C_{3-6}伸環烷基)-O-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*或-$\mathbf{L^{A4}}$-O-(C_{3-6}伸環烷基)-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中該 C_{3-6}伸環烷基視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員伸雜環基(例如，5-6 員(例如，6 員))。

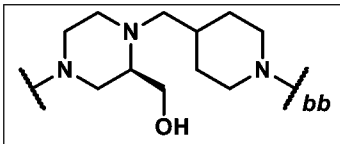
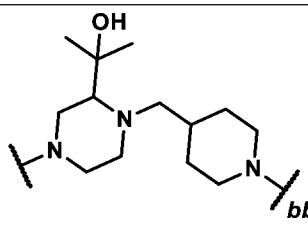
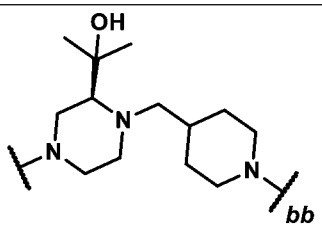
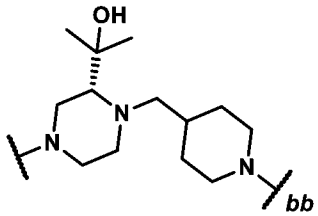
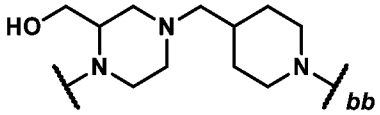
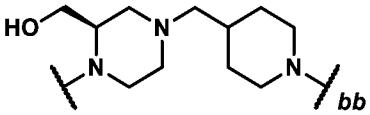
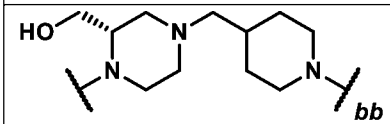
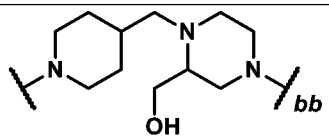
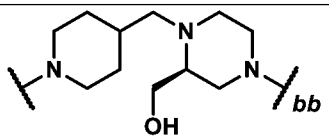
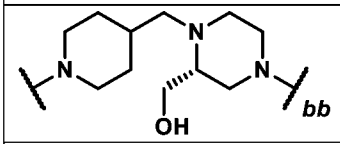
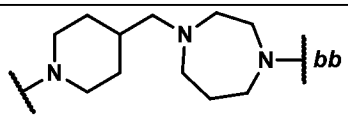
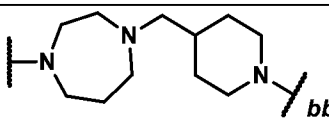
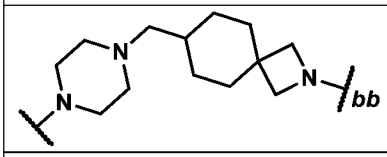
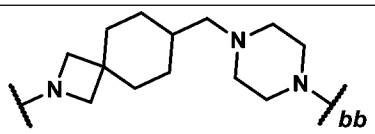
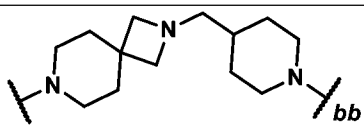
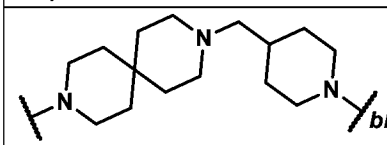
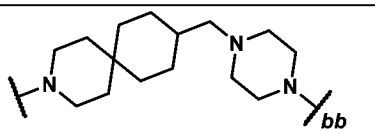
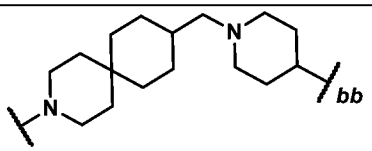
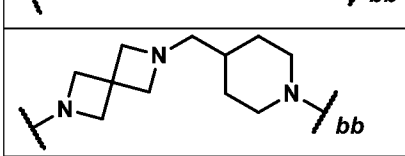
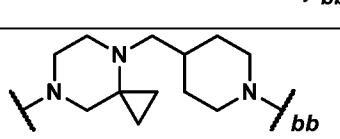
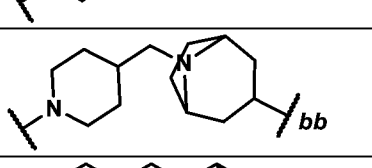
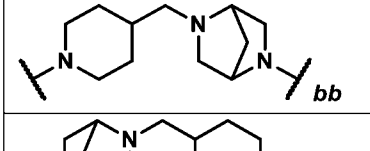
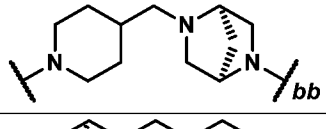
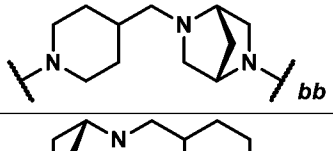
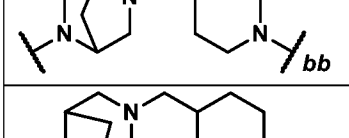
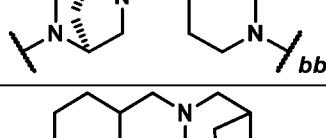
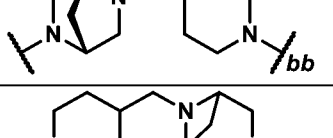
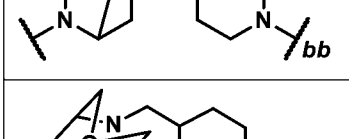
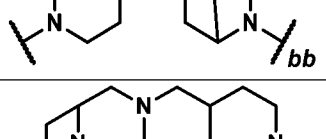
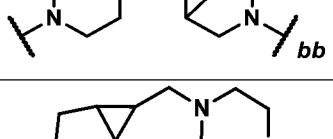
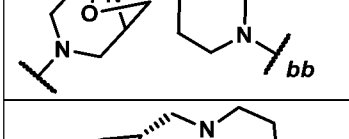
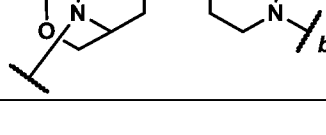
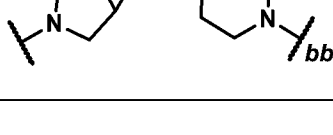
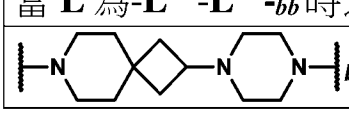
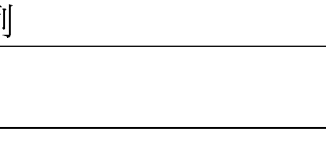
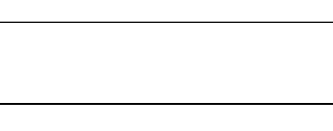
【0072】　在一些實施例中，**L** 為  或 ，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員伸雜環基。

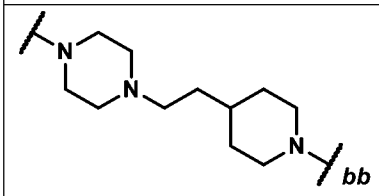
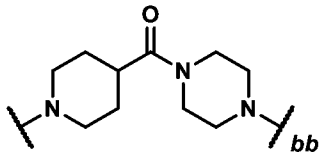
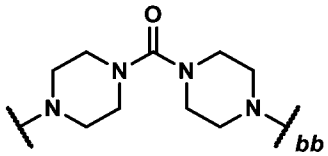
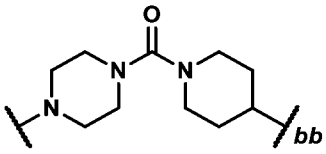
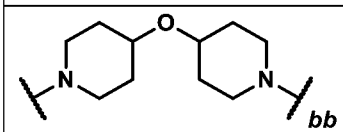
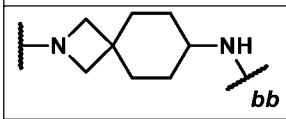
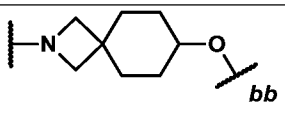
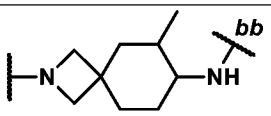
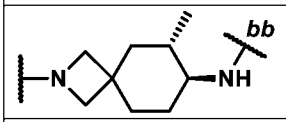
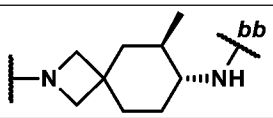
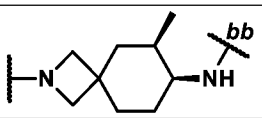
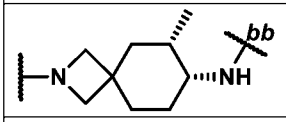
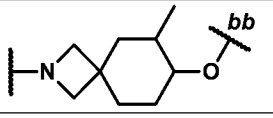
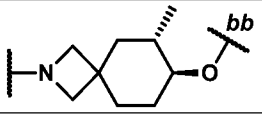
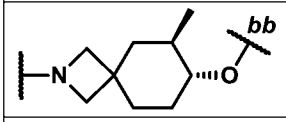
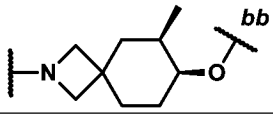
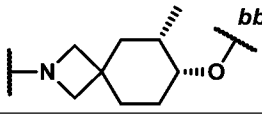
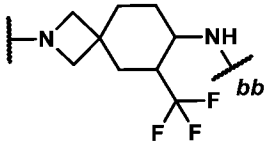
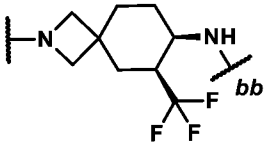
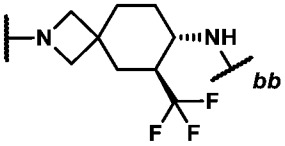
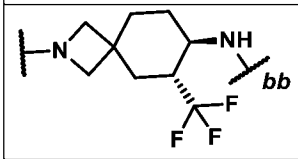
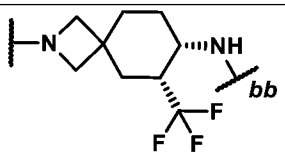
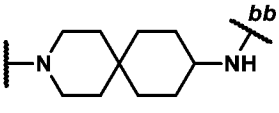
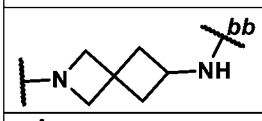
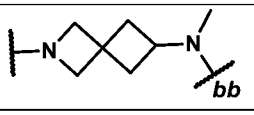
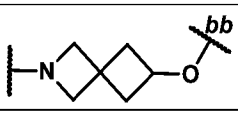
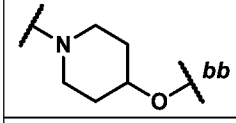
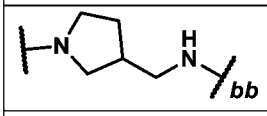
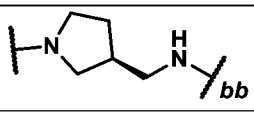
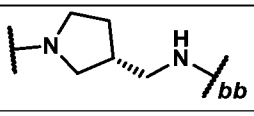
【0073】　在一些實施例中，**L** 係選自由**表 L** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

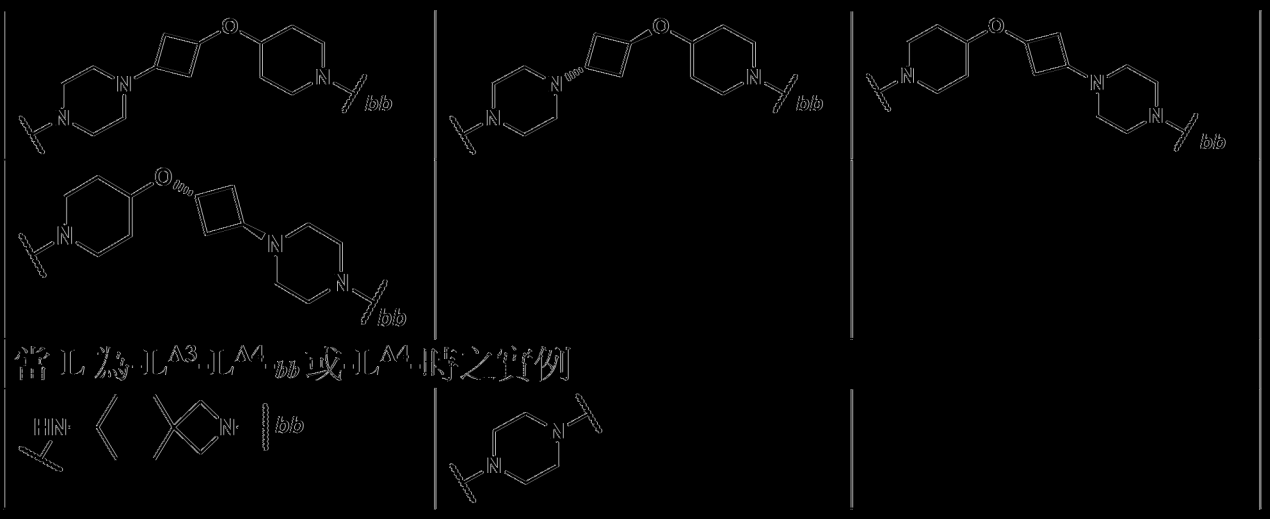
表 L

當 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*時之實例		
		
		
		
		
		
		
		
		



		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
當 L 為-L^{A4}-L^{A4}-*bb*時之實例		

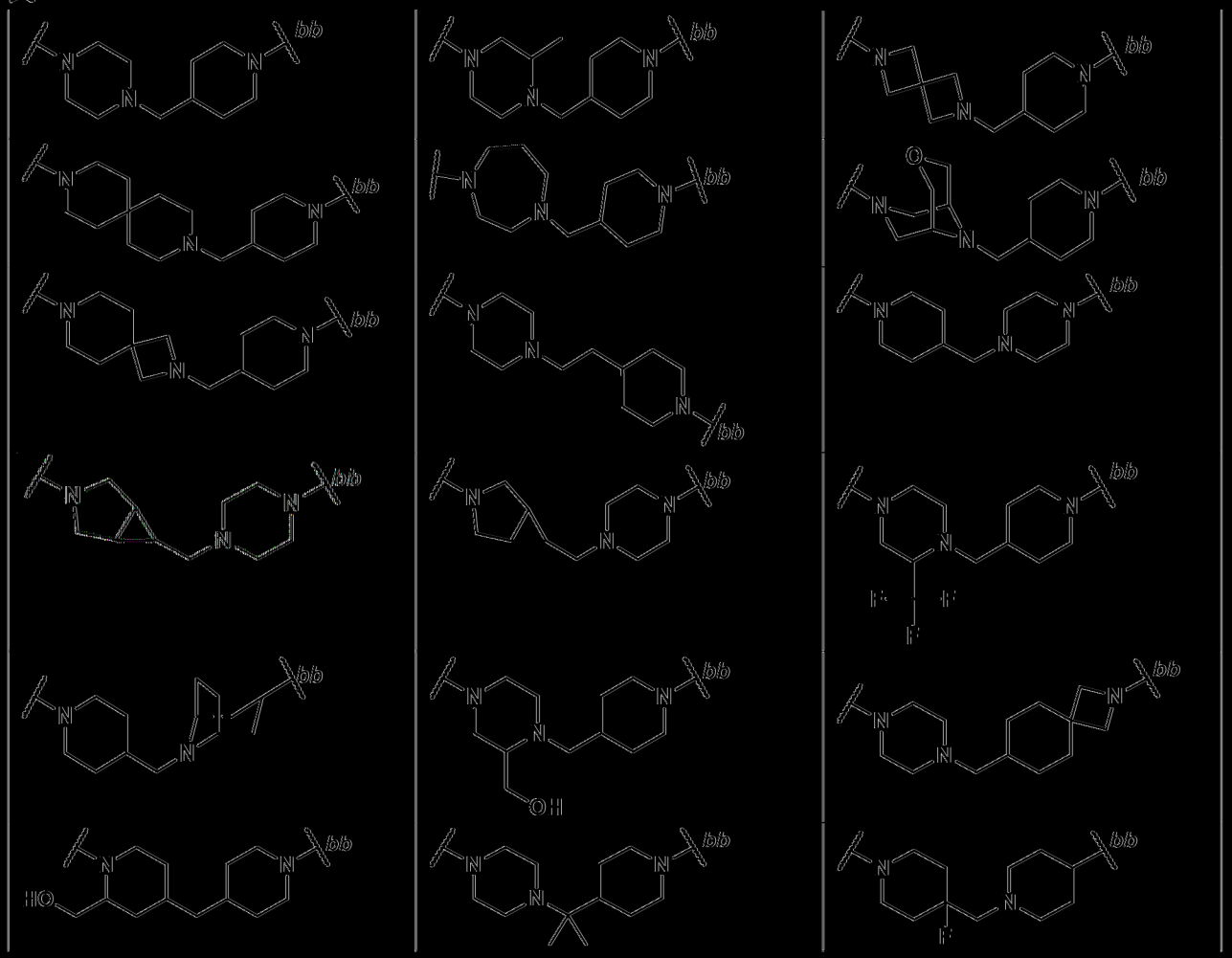
當 L 為-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*時之實例		
		
當 L 為-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-*bb*時之實例		
		
		
當 L 為-L^{A4}-L^{A3}-*bb*時之實例		
		
		
		
		
		
		
		
		
當 L 為-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-*bb*時之實例		
		
當 L 為-L^{A4}-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-*bb*或-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-L^{A4}-*bb*時之實例		



當 L 為 L^{A3}、L^{A4}、*bb* 或 L^{A4} 時之實例

[0074] 在一些實施例中，L 係選自由表 L1a 中所描繪之部分組成之群：

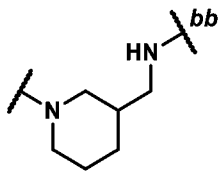
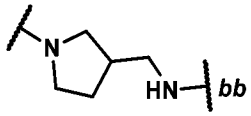
表 L1a



其中 *bb* 表示與環 C 之連接點。

[0075] 在一些實施例中，L 係選自由表 L3a 中所描繪之部分組成之群：

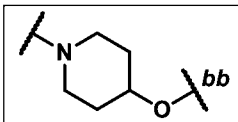
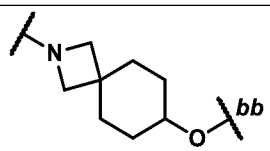
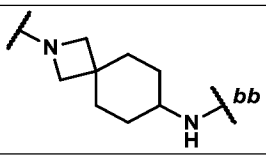
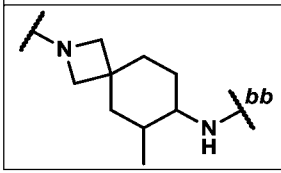
表 L3a

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0076】　在一些實施例中，**L** 係選自由**表 L4a** 中所描繪之部分組成之群：

表 L4a

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0077】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；

-L^{A4}-L^{A4}-*bb*；

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；及

-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-*bb*；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

L^{A1} 為-CH_2-、-CHMe-、-CMe_2-或-CH(OH)-；

各 **L^{A4}** 獨立地為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 **L^{A4}** 上之各 **R^{a}** 係獨立地選自由以下組成之群：-F；CN；C_{1-3}烷氧基；OH；經 OH 取代之 C_{1-3}烷基；及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0078】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；

-L^{A4}-L^{A4}-*bb*；

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；及

-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

$\mathbf{L}^{A1}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

各 $\mathbf{L}^{A4}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L}^{A4}$ 上之各 $\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0079】　在一些實施例中，**L** 為 $\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*，其中：

bb 表示與**環 C** 之連接點；

$\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-、-CHMe-、-CMe_2-或-CH(OH)-；

各 $\mathbf{L}^{A4}$ 獨立地為 4-12 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；且

存在於 $\mathbf{L}^{A4}$ 上之各 $\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F；CN；C_{1-3}烷氧基；OH；經 OH 取代之 C_{1-3}烷基；及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

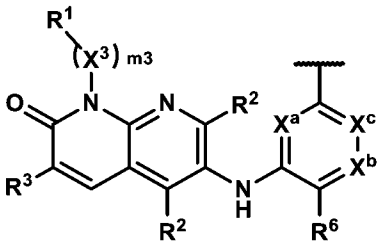
【0080】　在一些實施例中，**L** 為 $\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*，其中：

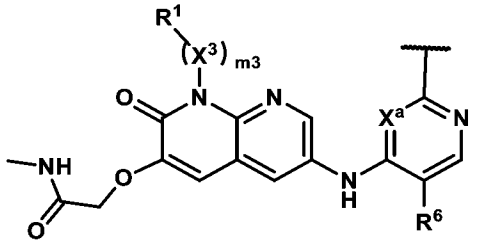
bb 表示與**環 C** 之連接點；

$\mathbf{L}^{A1}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

各 $\mathbf{L}^{A4}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L}^{A4}$ 上之各 $\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0081】　在一些實施例中， 部分為：


，其中：

R^{6}為-F或-Cl；

X^{a}為N或CH；

L係選自由以下組成之群：

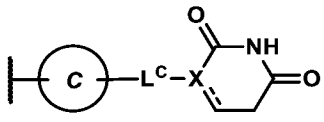
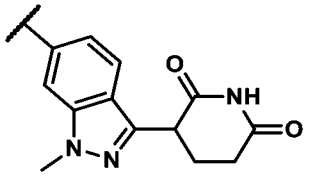
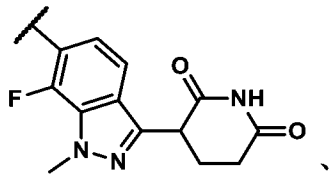
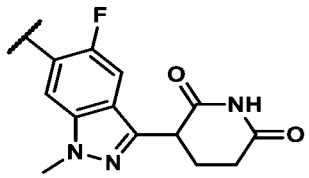
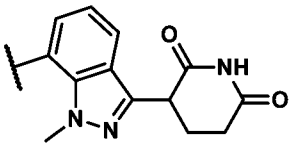
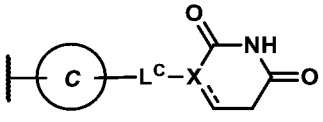
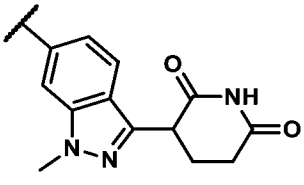
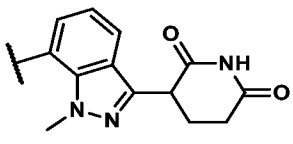
-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-*bb*；

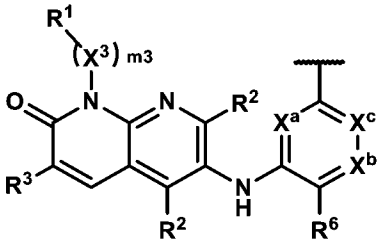
-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-*bb*；及

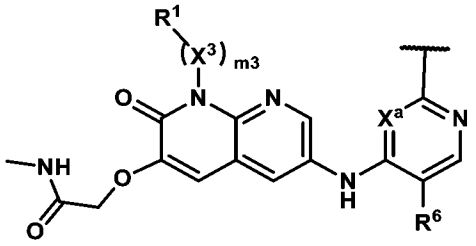
-**L**^{A4}-**L**^{A3}-**L**^{A4}-*bb*，

其中***bb***表示與**環C**之連接點，其中：

各**L**^{A4}獨立地為視情況經1-3個**R**^{a}取代之單環4-6員含氮伸雜環基；且


部分係選自由以下組成之群：、、及。在一些實施例中，**m3**為1；**X**^{3}為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且**R**^{1}為H。在一些實施例中，**X**^{a}為N。在一些實施例中，**X**^{a}為N。在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：及。

【0082】 在一些實施例中，部分為：

，其中：

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由以下組成之群：

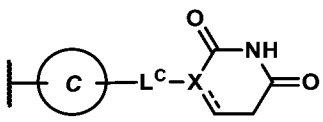
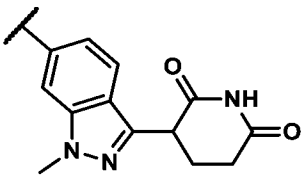
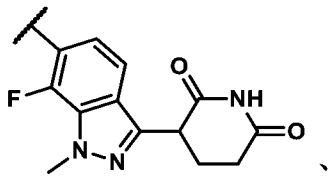
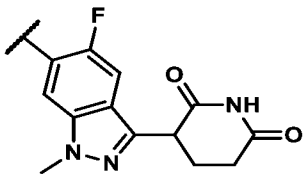
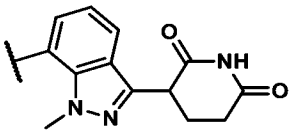
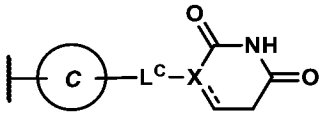
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

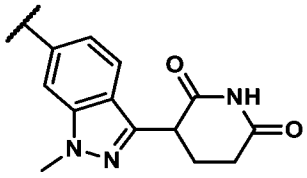
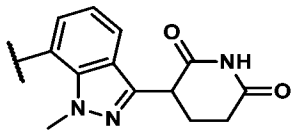
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

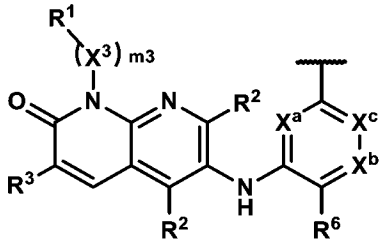
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$*bb*，

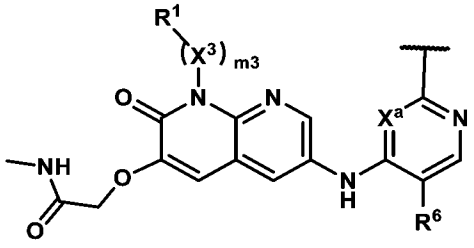
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點，其中：

一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基；且

部分係選自由以下組成之群：、、及。在一些實施例中，**m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N。在一些實施例中，部分係選自由以下組成之群：


及

。

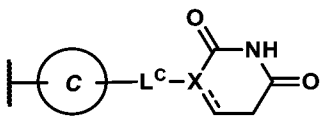
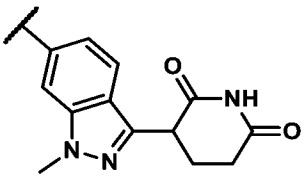
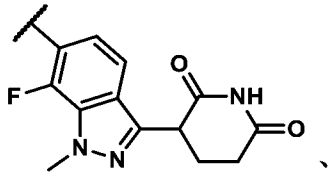
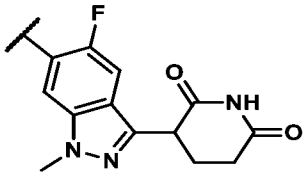
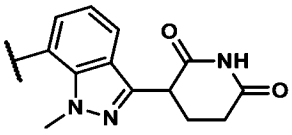
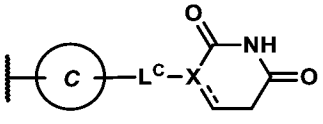
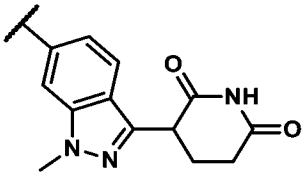
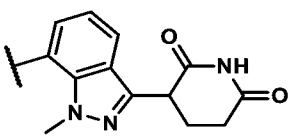
【0083】　在一些實施例中，

部分為：


，其中：

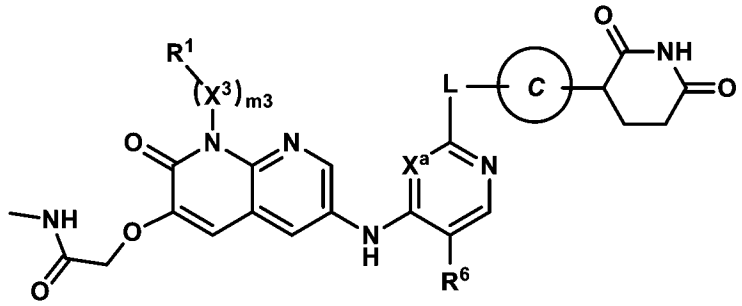
$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由**表 L**、**表 L1a** 或**表 L3a** (例如，**表 L1a** 或**表 L3a**)中所描繪之部分組成之群；且


部分係選自由以下組成之群：

、

、

及

。在一些實施例中，**m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N。在一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 CH。在一些實施例中，

部分係選自由以下組成之群：

及

。

【0084】　在一些實施例中，式(**I**)化合物為式(**I-a**)化合物：



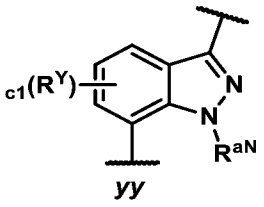
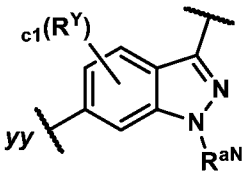
式(**I-a**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{a} 為 N 或 CH；

R^{6} 為-F 或-Cl；

m3 為 1，**X**^{3} 為 C_{1-3} 伸烷基，且 **R**^{1} 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，**R**^{Y} 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 **R**^{aN} 為 C_{1-3} 烷基；

L 係選自由以下組成之群：

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；

-**L**^{A4}-**L**^{A4}-***bb***；

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；及

-**L**^{A4}-**L**^{A3}-**L**^{A4}-***bb***；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

L^{A1} 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

各 **L**^{A4} 獨立地為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 **L**^{A4} 上之各 **R**^{a} 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0085】　在式(**I-a**)之一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

【0086】　在式(**I-a**)之一些實施例中，一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

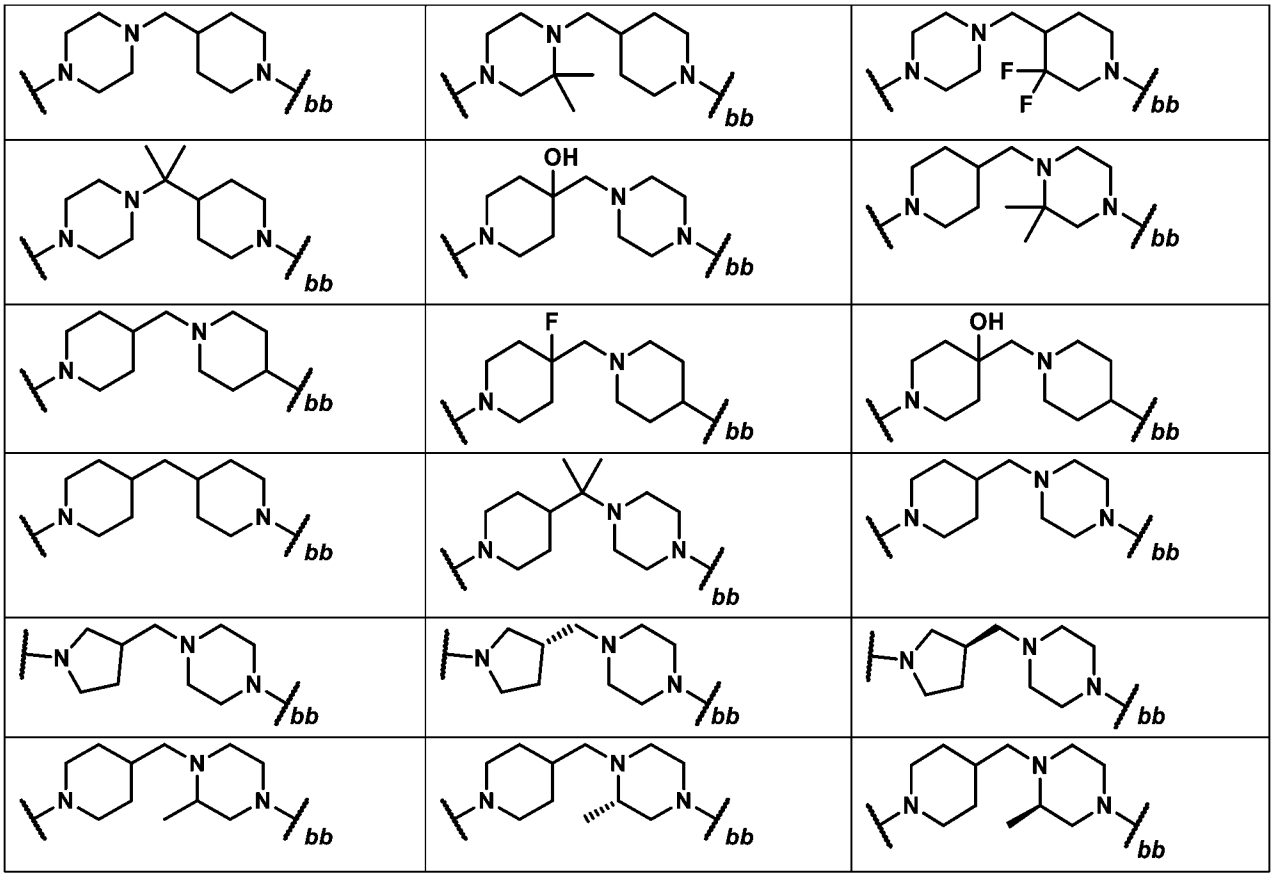
另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環螺環 6-12 (例如，6-10)員含氮伸雜環基，

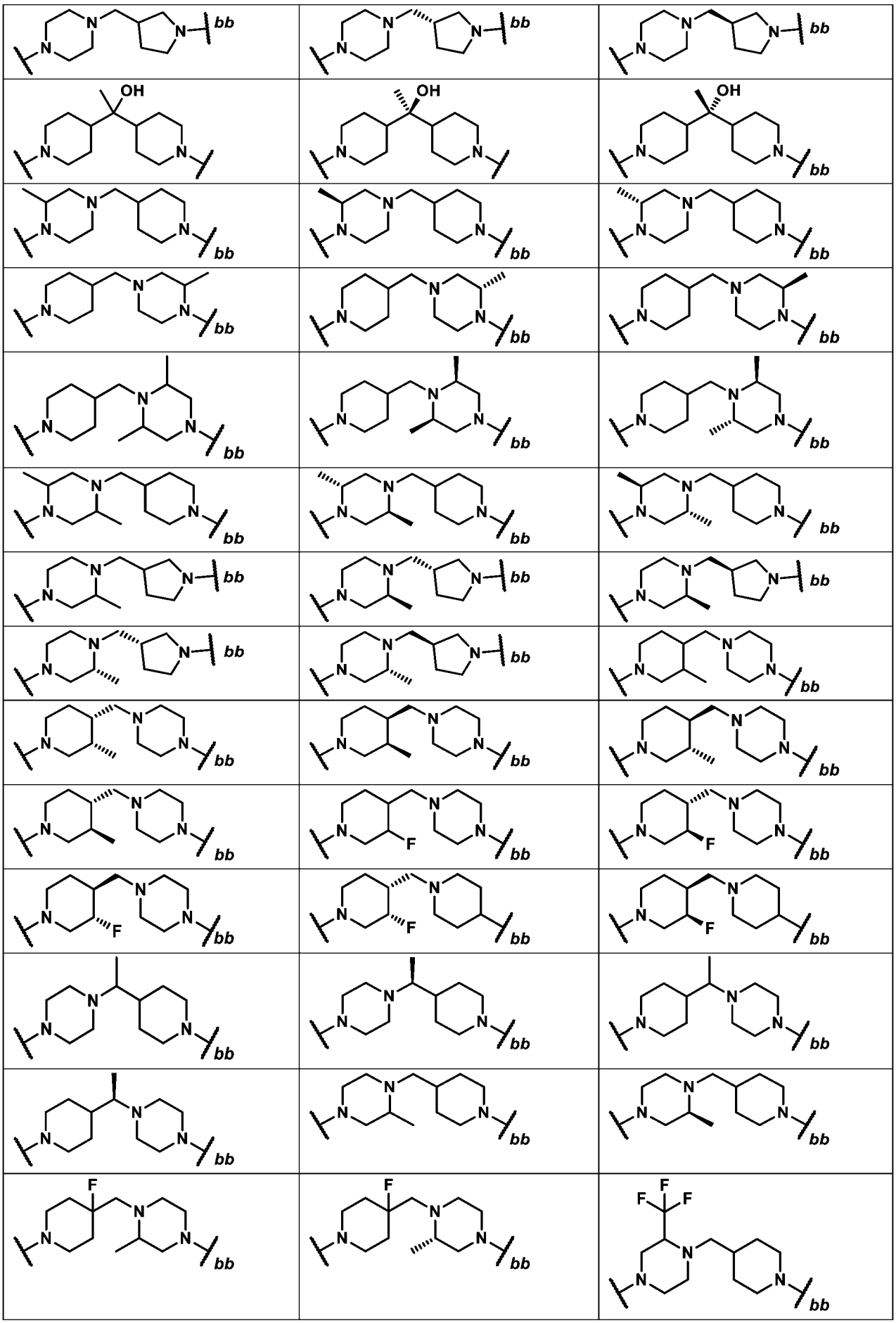
其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

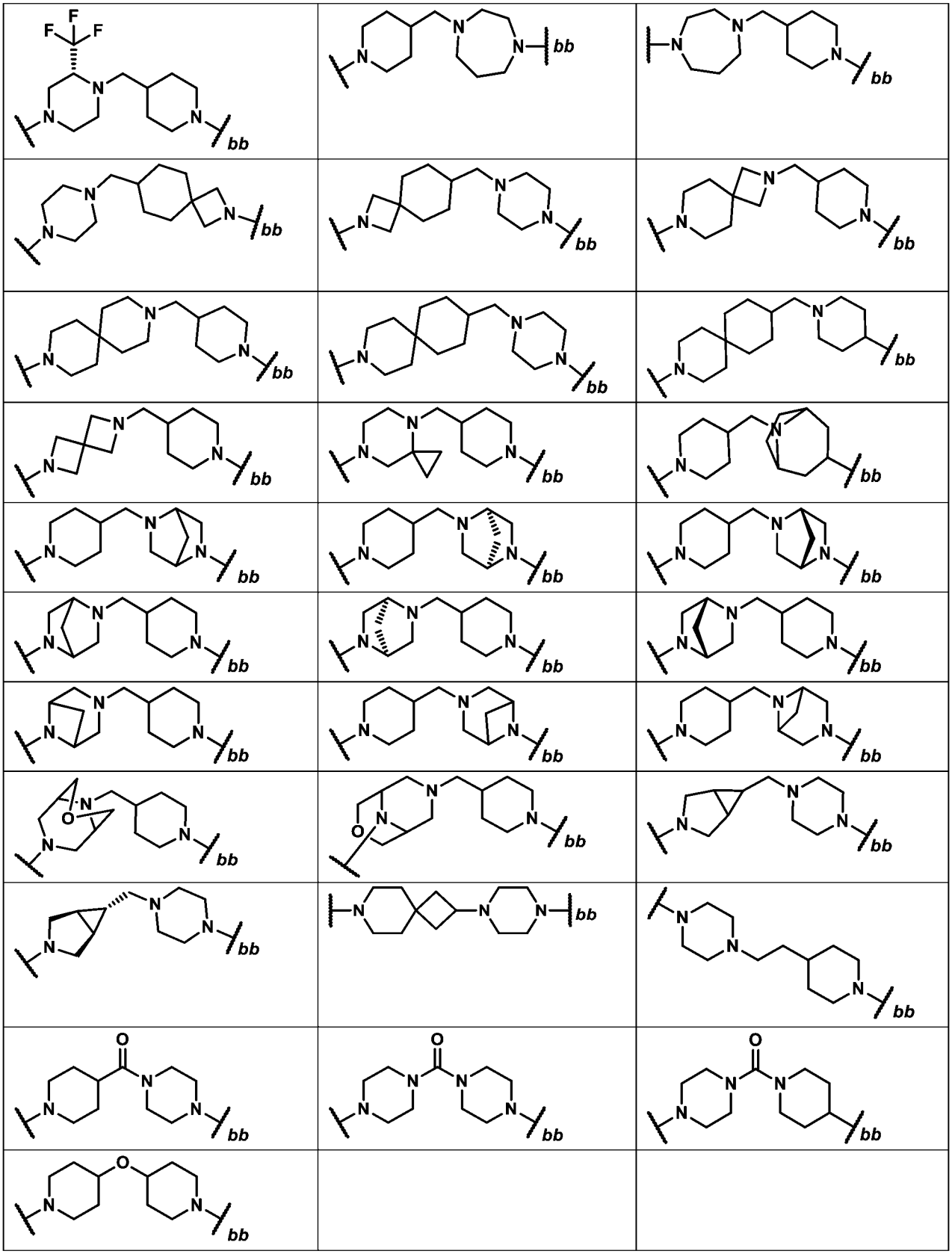
【0087】　在式(**I-a**)之一些實施例中，**L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*；且 $\mathbf{L^{A1}}$ 為 $\mathbf{CH_2}$ 或 CHMe。

【0088】　在式(**I-a**)之一些實施例中，**L** 係選自由**表 L-I-a** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

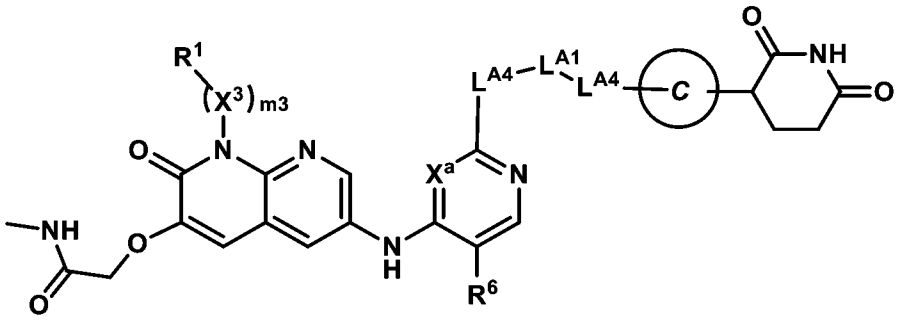
表 L-I-a







【0089】　在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-1**)化合物：



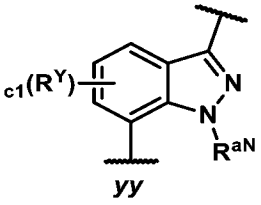
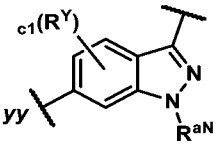
式(**I-a-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；且

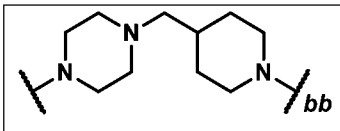
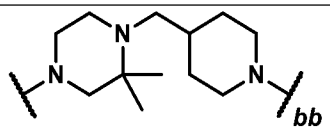
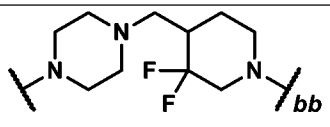
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中：

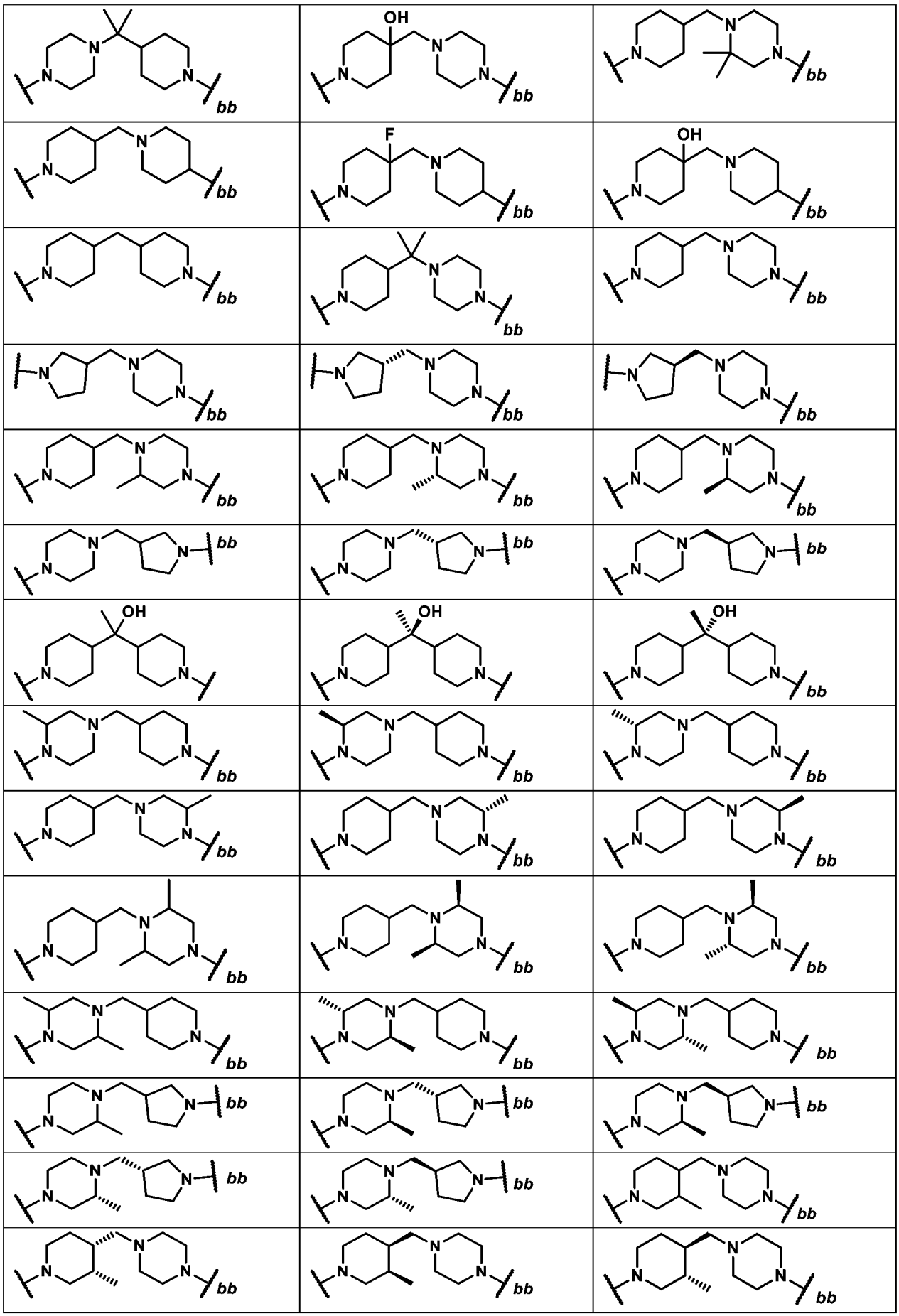
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子，且

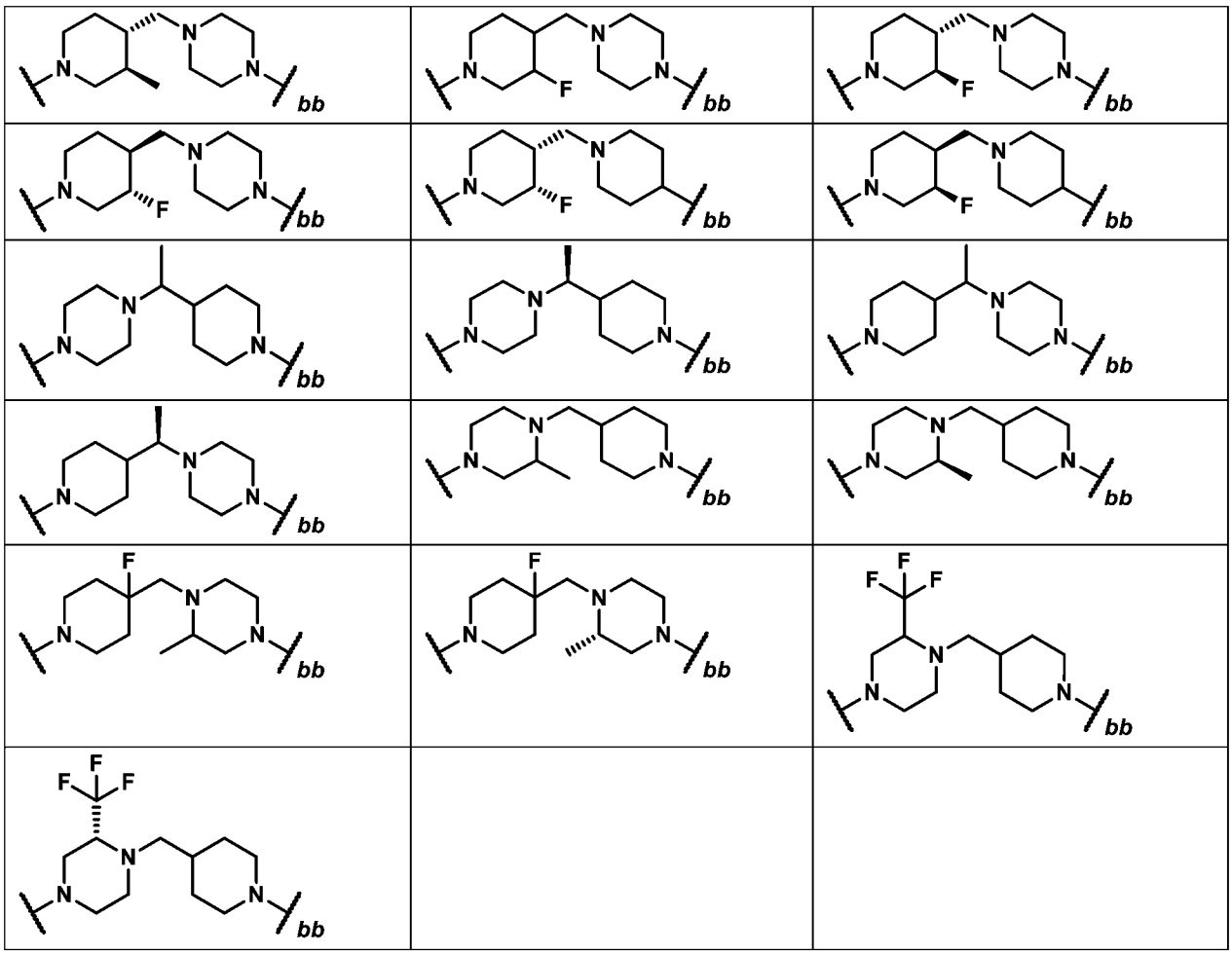
存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0090】　在式(**I-a-1**)之一些實施例中 -$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-部分係選自由**表 L-I-a-1** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

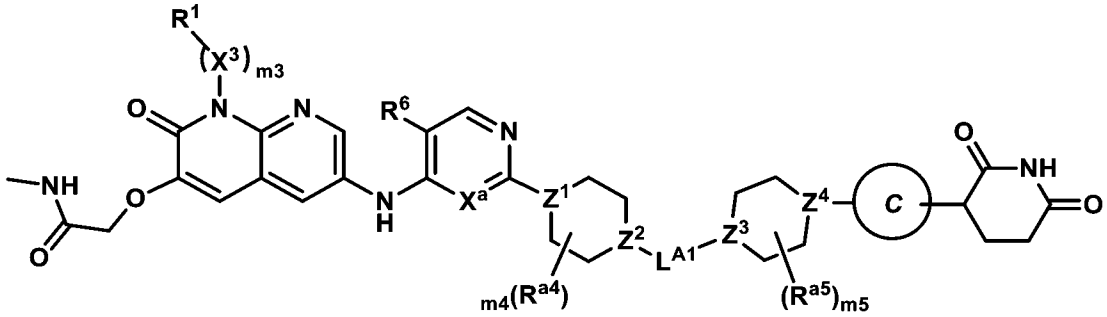
表 L-I-a-1





【0091】　在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-2**)化合物：



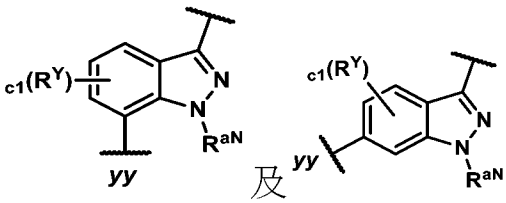
式(**I-a-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

$\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、$\mathbf{CR^{a4}}$ 及 N；

$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、$\mathbf{CR^{a5}}$ 及 N，

前提條件為 $\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 中之至少一者為 N；$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 中之至少一者為 N；且當 $\mathbf{Z^2}$ 為 N 時，則 $\mathbf{Z^3}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a5}}$；

m4 及 **m5** 係獨立地選自由以下組成之群：0、1 及 2；且

各 $\mathbf{R^{a4}}$ 及 $\mathbf{R^{a5}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0092】　在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；且 $\mathbf{Z^2}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a4}}$。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a4}}$；且 $\mathbf{Z^3}$ 為 N。

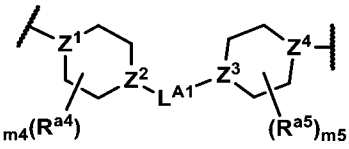
【0093】　在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a4}}$；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；且 $\mathbf{Z^4}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a5}}$。

【0094】　在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CH；且 **m4** 及 **m5** 均為 0。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CH；**m4** 及 **m5** 中之一者為 1；且 **m4** 及 **m5** 中之另一者為 0。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CH；**m4** 及 **m5** 中之一者為 1；**m4** 及 **m5** 中之另一者為 0；且 $\mathbf{R^{a4}}$ 或 $\mathbf{R^{a5}}$ 當存在時為甲基。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CH；**m4** 為 1，且 **m5** 為 0。

在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CH；**m4** 為 1；**m5** 為 0；且 $\mathbf{R^{a4}}$ 為甲基。

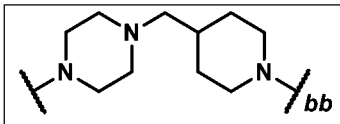
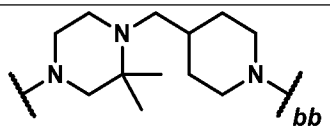
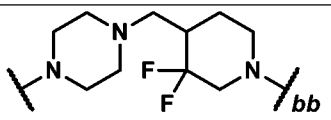
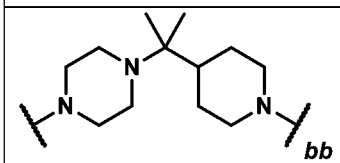
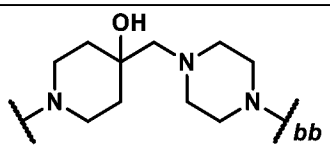
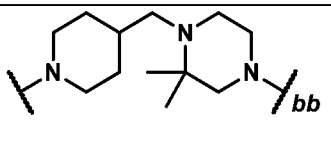
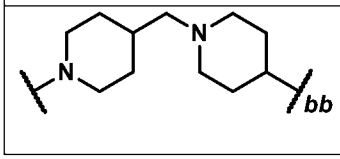
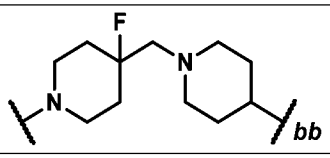
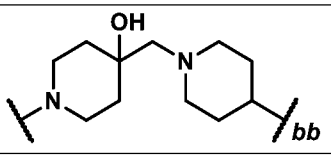
【0095】 在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；且 $\mathbf{Z^4}$ 為 $\mathbf{CR^{a5}}$ (例如，CF)。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 CF；且 **m4** 及 **m5** 均為 0。

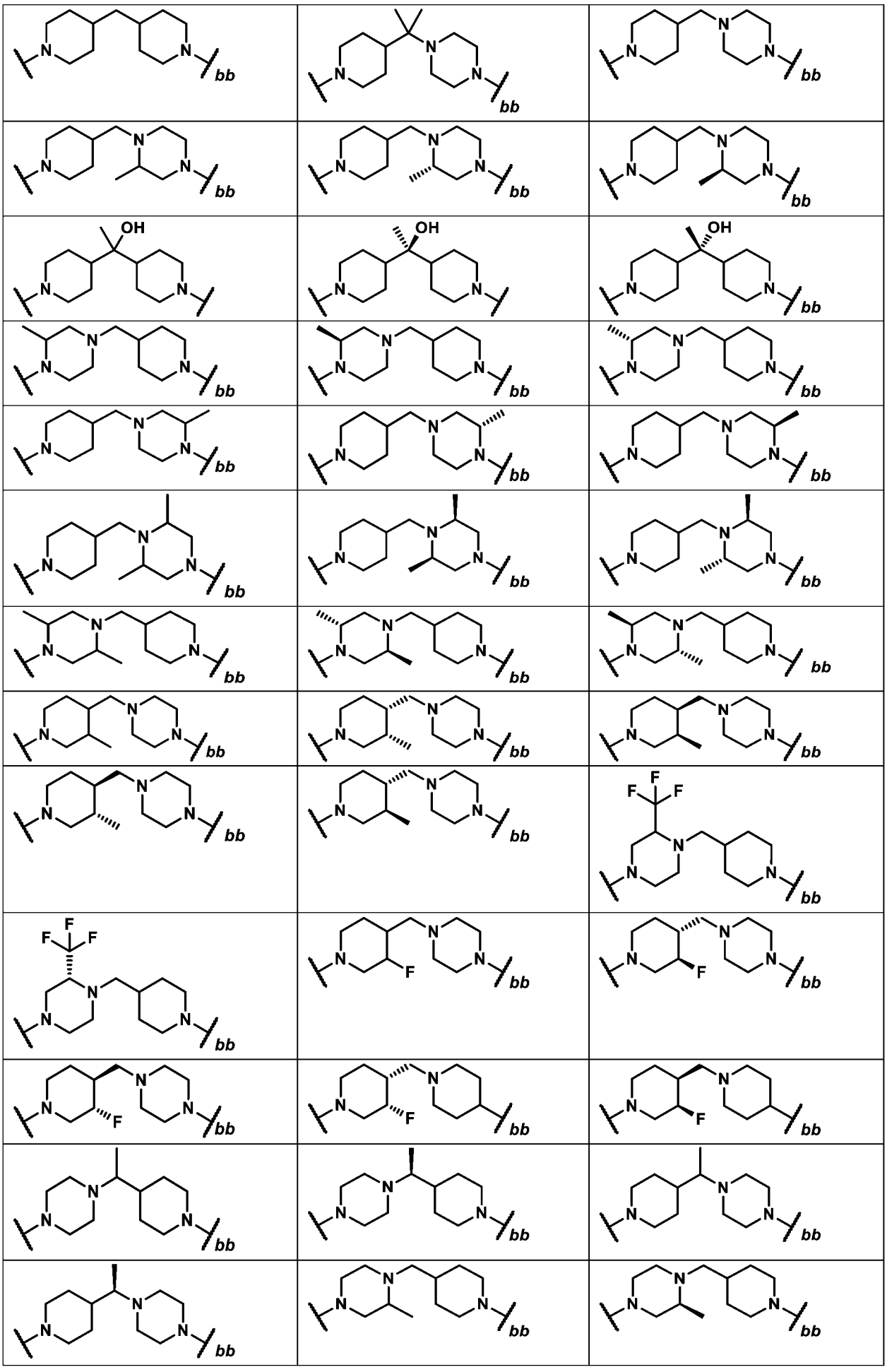
【0096】 在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a4}}$；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；且 $\mathbf{Z^4}$ 為 N。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 N；且 **m4** 及 **m5** 均為 0。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 N；**m4** 及 **m5** 中之一者為 1；且 **m4** 及 **m5** 中之另一者為 0。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 N；**m4** 及 **m5** 中之一者為 1，**m4** 及 **m5** 中之另一者為 0；且 $\mathbf{R^{a4}}$ 或 $\mathbf{R^{a5}}$ 當存在時為甲基。在式(**I-a-2**)之一些實施例中，$\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH；$\mathbf{Z^3}$ 為 N；$\mathbf{Z^4}$ 為 N；**m4** 為 1；**m5** 為 0。在一些實施例中，$\mathbf{R^{a4}}$ 為甲基。

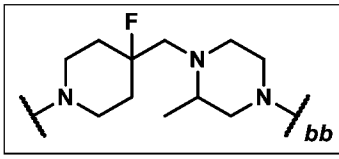
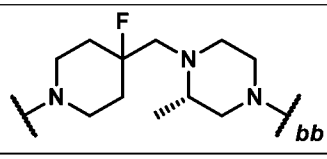
【0097】 在式(**I-a-2**)之一些實施例中，

部分係選自由**表 L-I-a-2** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

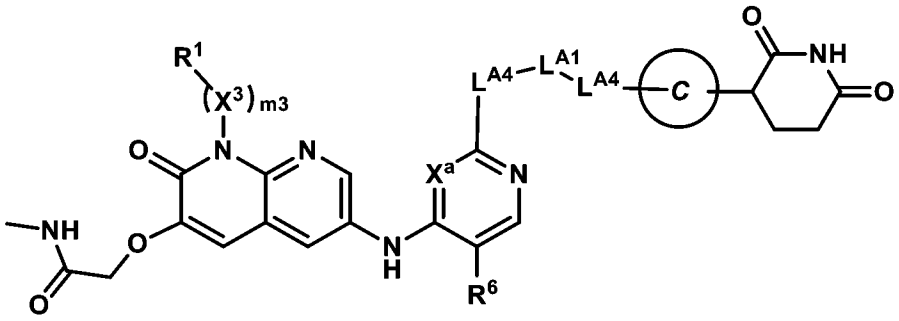
表 L-I-a-2



【0098】　在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-3**)化合物：



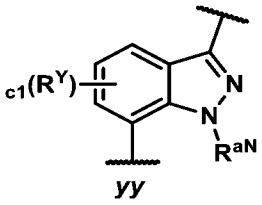
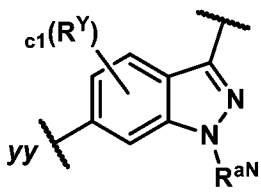
式(**I-a-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；且

一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基，其中：

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子，且

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0099】　在式(**I-a3**)之一些實施例中，一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單

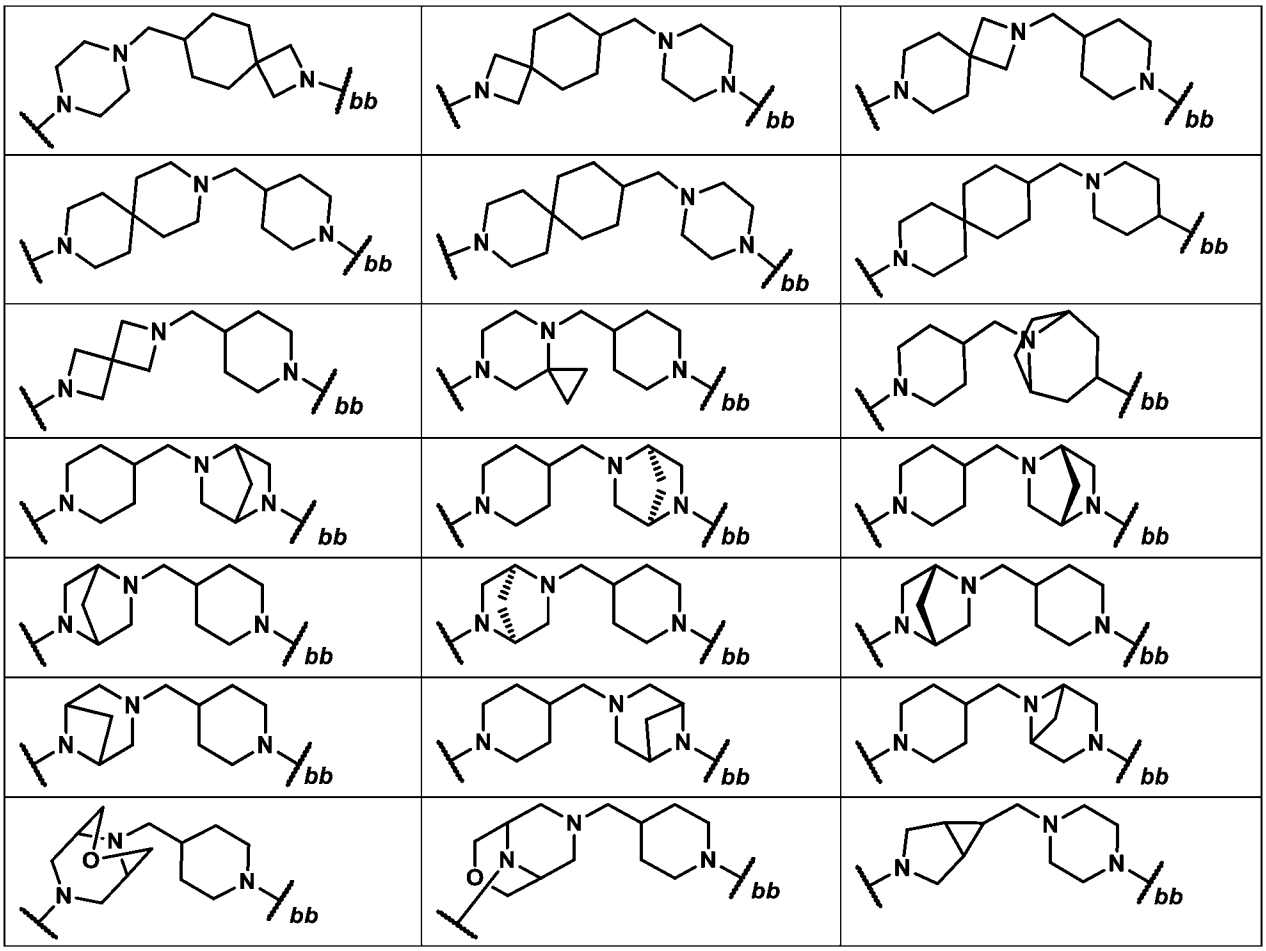
環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環螺環 6-12 (例如，7、9 或 11)員含氮伸雜環基。

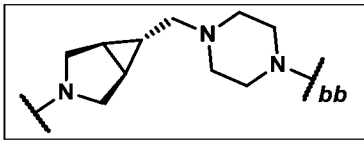
【0100】　在式(**I-a3**)之一些實施例中，一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環橋聯 6-12 (例如，7、8 或 9)員含氮伸雜環基。

【0101】　在式(**I-a3**)之一些實施例中，一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環稠合 6-12 (例如，6)員含氮伸雜環基。

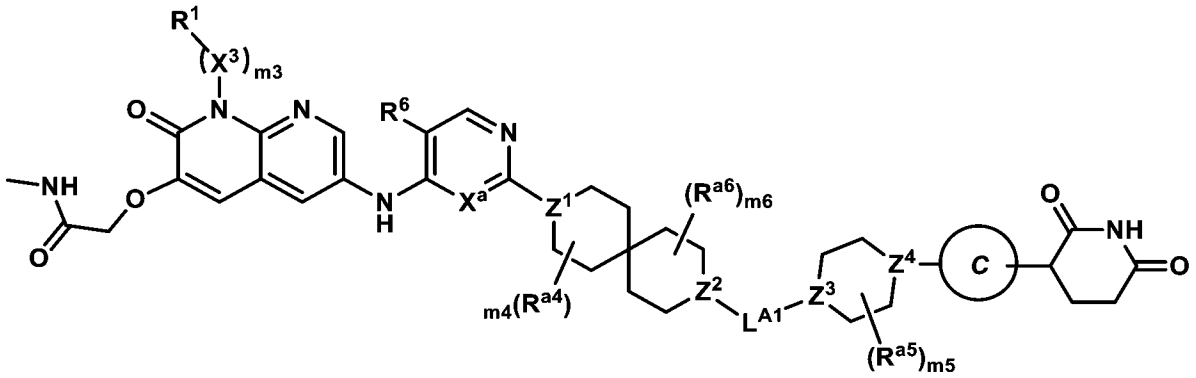
【0102】　在式(**I-a-3**)之一些實施例中 $\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$部分係選自由**表 L-I-a-3** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

表 L-I-a-3



【0103】 在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-4**)化合物：



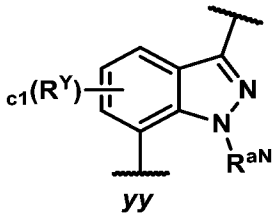
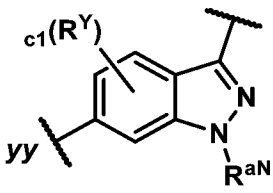
式(**I-a-4**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

$\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a4} 及 N；

$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a5} 及 N，

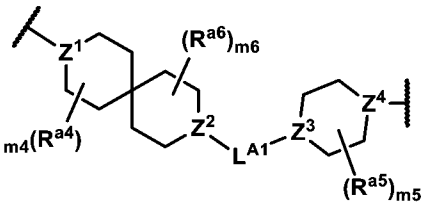
前提條件為 $\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 中之至少一者為 N；$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 中之至少一者為 N；且當 $\mathbf{Z^2}$ 為 N 時，則 $\mathbf{Z^3}$ 為 CH 或 CR^{a5}；

m4 及 **m6** 獨立地為 0 或 1；

m5 為 0、1 或 2；且

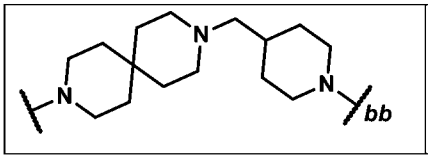
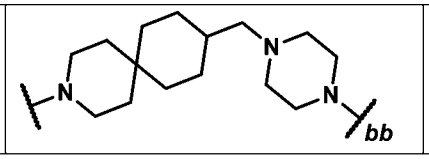
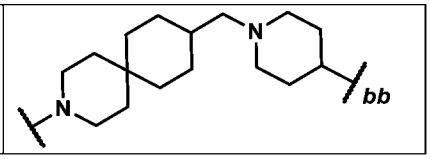
各 $\mathbf{R}^{a4}$、$\mathbf{R}^{a5}$ 及 $\mathbf{R}^{a6}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0104】　在式(**I-a4**)之一些實施例中，$\mathbf{Z}^1$ 為 N。在式(**I-a4**)之一些實施例中，$\mathbf{Z}^1$ 為 N；且 $\mathbf{Z}^2$ 為 N。在式(**I-a4**)之一些實施例中，$\mathbf{Z}^1$ 為 N；$\mathbf{Z}^2$ 為 N；$\mathbf{Z}^3$ 為 CH；且 $\mathbf{Z}^4$ 為 N。在式(**I-a4**)之一些實施例中，$\mathbf{Z}^1$ 為 N；$\mathbf{Z}^2$ 為 N；$\mathbf{Z}^3$ 為 CH；$\mathbf{Z}^4$ 為 N；且 **m4**、**m6** 及 **m6** 中之 2-3 (例如，3)者為 0。

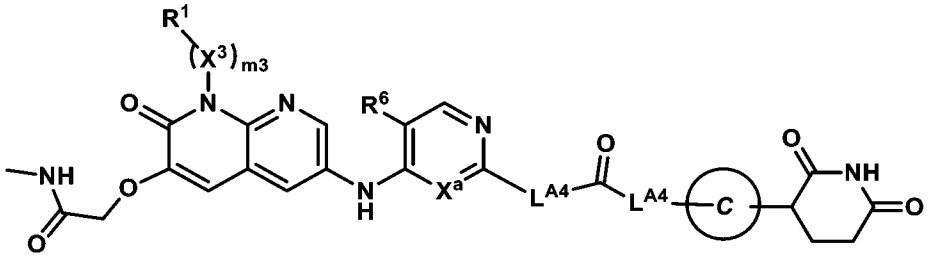
【0105】　在式(**I-a-4**)之一些實施例中，

部分係選自由**表 L-I-a-4** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

表 L-I-a-4

【0106】　在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-5**)化合物：



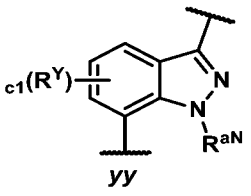
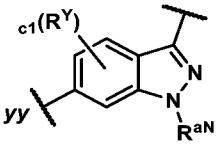
式(**I-a-5**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X}^a$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R}^6$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X}^3$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R}^1$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；且

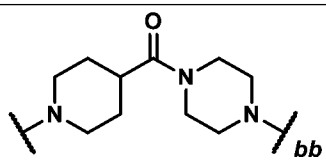
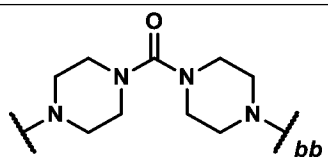
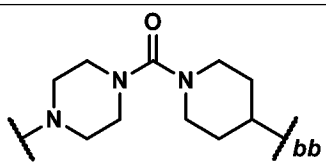
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

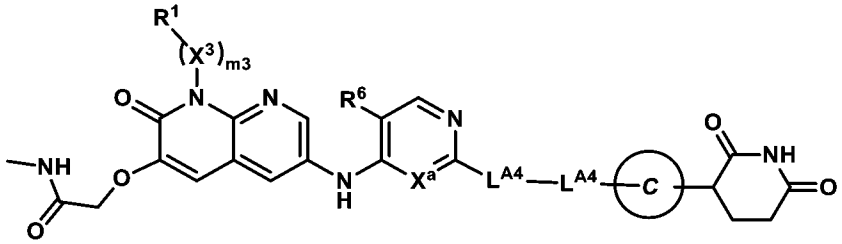
【0107】　在式(**I-a-5**)之一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。舉例而言，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 可獨立地選自由以下組成之群：伸哌嗪基及伸哌啶基。

【0108】　在式(**I-a-5**)之一些實施例中，-$\mathbf{L^{A4}}$-C(=O)$\mathbf{L^{A4}}$-部分係選自由**表 L-I-a-5** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

表 L-I-a-5

【0109】　在一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-6**)化合物：



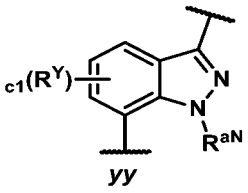
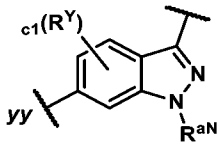
式(**I-a-6**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

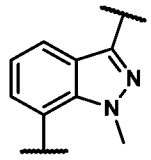
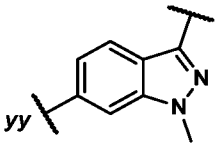
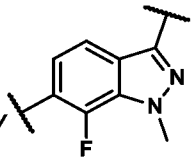
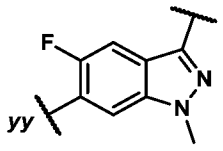
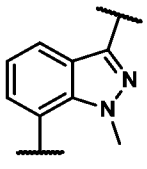
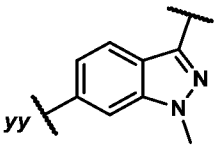
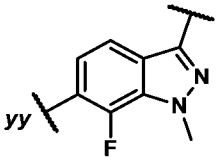
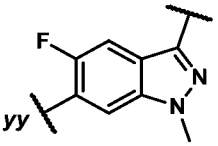
m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群：及，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；且

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0110】　在式(**I-a-6**)之一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。舉例而言，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 可獨立地選自由以下組成之群：伸哌嗪基、伸哌啶基及伸吡咯啶基。

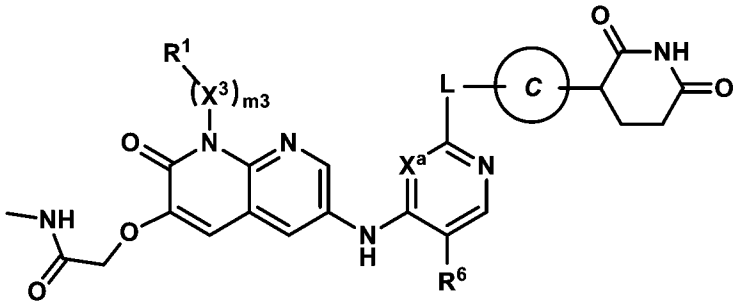
【0111】　在式(**I-a**)、(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**)之一些實施例中，**環 C** 係選自由以下組成之群：、、及。舉例而言，**環 C** 可為或。舉例而言，**環 C** 可為或。

【0112】　在式(**I-a**)、(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**)之一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N。

【0113】　在式(**I-a**)、(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**)之一些

實施例中，X^a 為 CH。

【0114】　在一些實施例中，式(I)化合物為式(I-b)化合物：



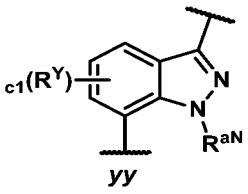
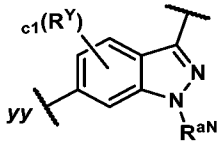
式(I-b)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^a 為 N 或 CH；

R^6 為-F 或-Cl；

m3 為 1，X^3 為 C_{1-3} 伸烷基，且 R^1 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，R^Y 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 R^{aN} 為 C_{1-3} 烷基；

L 為-L^{A4}-L^{A3}-*bb* 或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 L^{A4} 上之各 R^a 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0115】　在式(I-b)之一些實施例中，**L** 為-L^{A4}-L^{A3}-*bb*，且 L^{A3} 為-NH-。

【0116】　在式(I-b)之一些實施例中，L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中 L^{A4} 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

【0117】　在式(I-b)之一些實施例中，L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之雙環螺

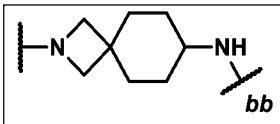
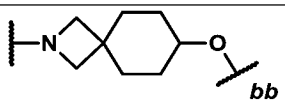
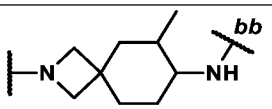
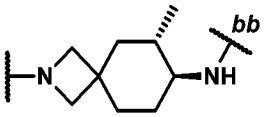
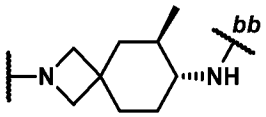
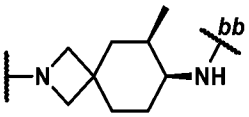
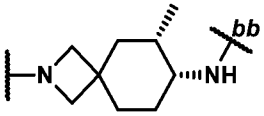
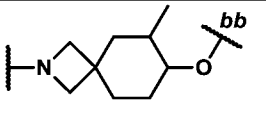
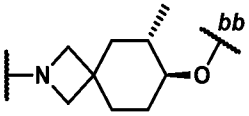
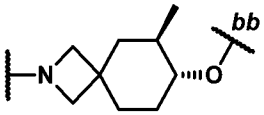
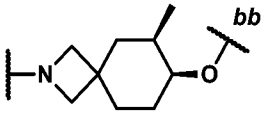
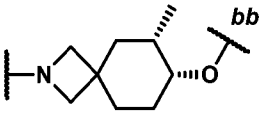
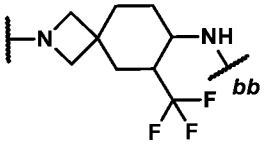
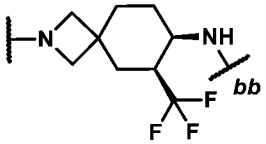
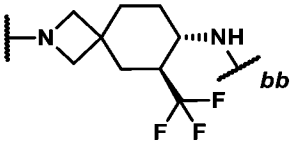
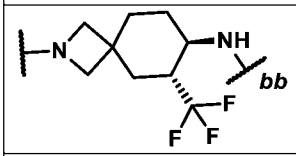
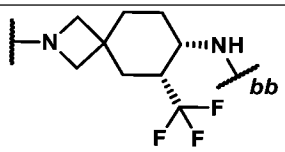
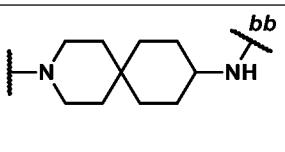
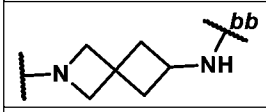
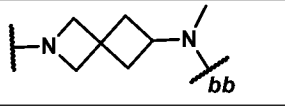
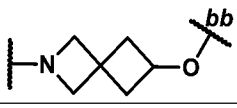
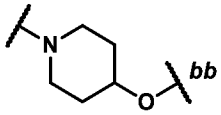
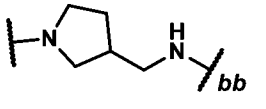
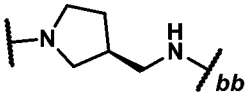
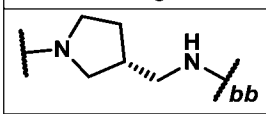
環 6-12 (例如，6-10)員含氮伸雜環基，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

【0118】　在式(**I-b**)之一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 N。

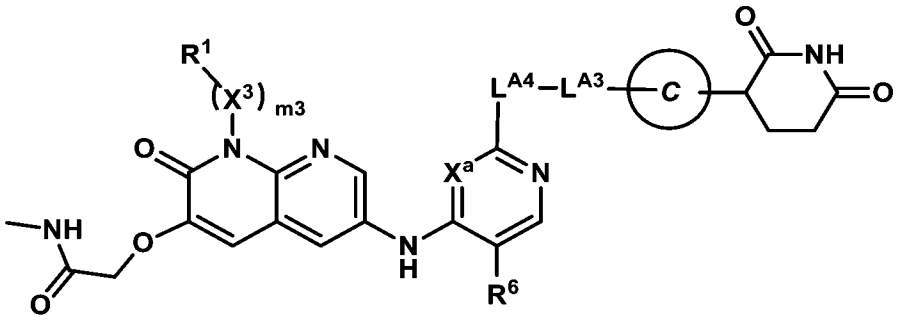
【0119】　在式(**I-b**)之一些實施例中，$\mathbf{X^a}$ 為 CH。

【0120】　在式(**I-b**)之一些實施例中，**L** 係選自由**表 L-I-b** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

表 L-I-b

【0121】　在一些實施例中，式(**I-b**)化合物為式(**I-b-1**)化合物：



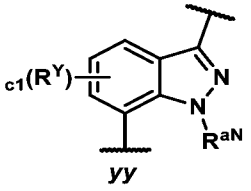
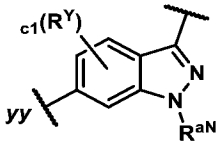
式(**I-b-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{a} 為 N 或 CH；

R^{6} 為-F 或-Cl；

m3 為 1，**X**^{3} 為 C_{1-3} 伸烷基，且 **R**^{1} 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，**R**^{Y} 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 **R**^{aN} 為 C_{1-3} 烷基；

L^{A4} 為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之 6-12 員含氮伸雜環基，其中：

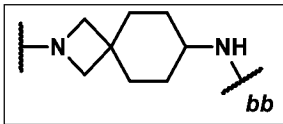
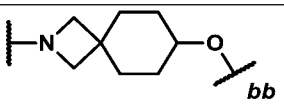
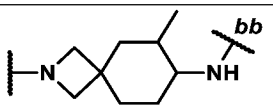
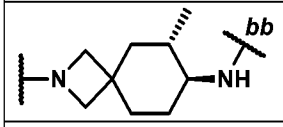
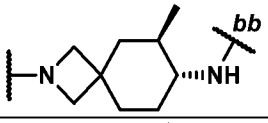
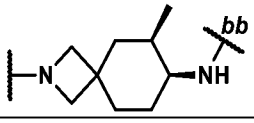
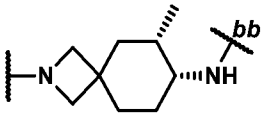
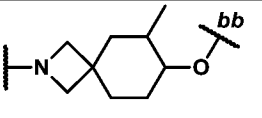
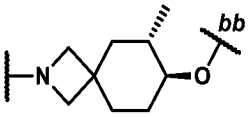
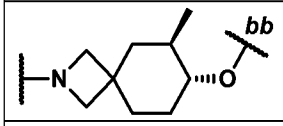
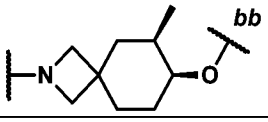
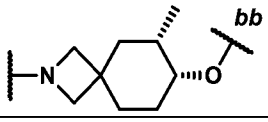
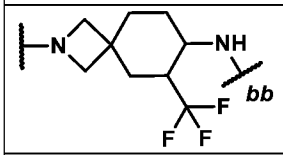
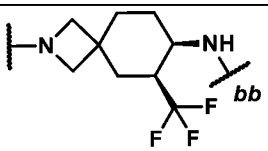
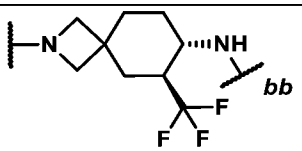
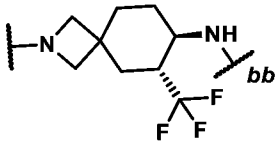
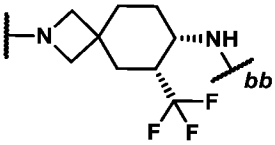
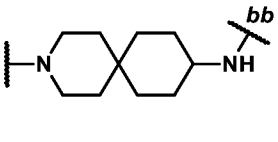
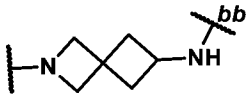
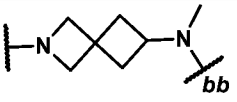
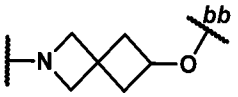
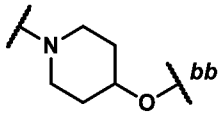
存在於 **L**^{A4} 上之各 **R**^{a} 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且

L^{A3} 為-NH-、-N(C_{1-3} 烷基)-或-O-。

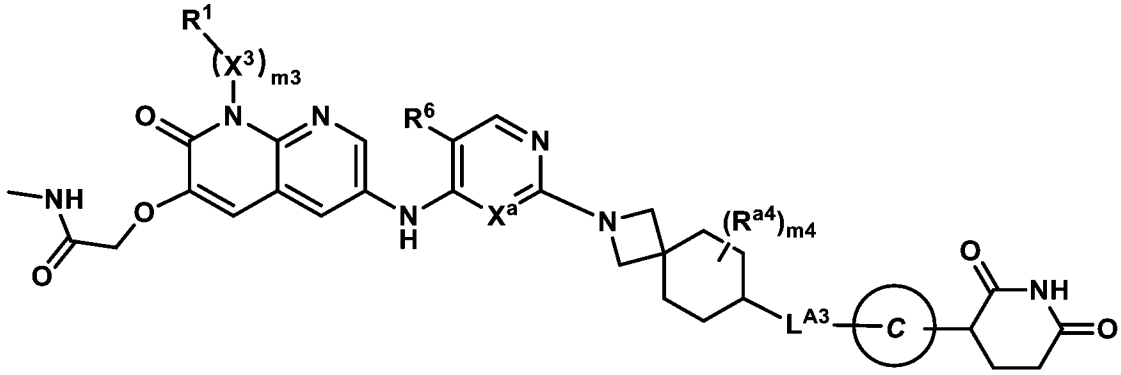
【0122】　在式(**I-b-1**)之一些實施例中，**L**^{A4} 為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之雙環螺環 6-12 (例如，8-10 (例如，9))員含氮伸雜環基，其中 **L**^{A4} 含有 1-2 (例如，1)個環氮原子且不含額外環雜原子。

【0123】　在式(**I-b-1**)之一些實施例中，-**L**^{A4}-**L**^{A3}-部分係選自由**表 L-I-b-1** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

表 L-I-b-1

【0124】　在一些實施例中，式(**I-b**)化合物為式(**I-b-2**)化合物：



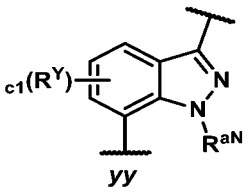
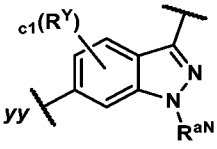
式(**I-b-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-NH-、-N(C_{1-3} 烷基)-或-O-；

m4 係選自由以下組成之群：0、1 及 2；且

各 $\mathbf{R^{a4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0125】 在式(**I-b-2**)之一些實施例中，**m4** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a4}}$ 當存在時為甲基。

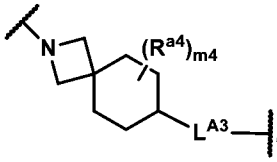
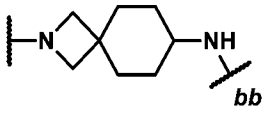
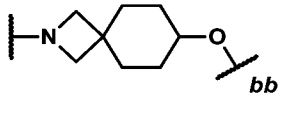
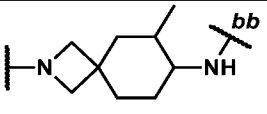
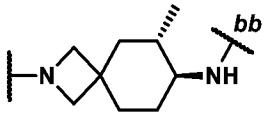
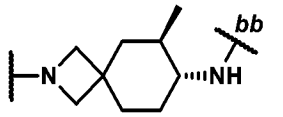
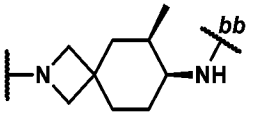
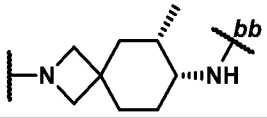
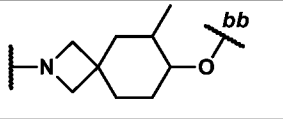
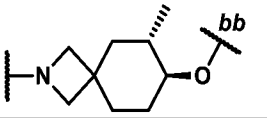
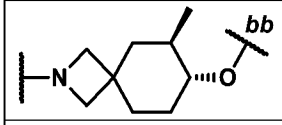
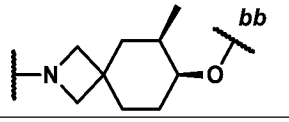
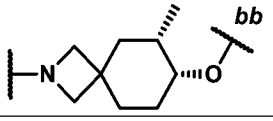
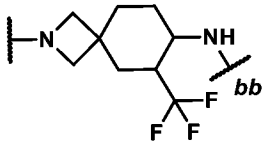
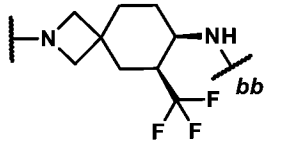
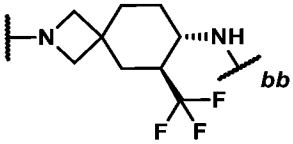
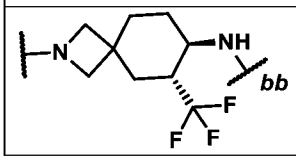
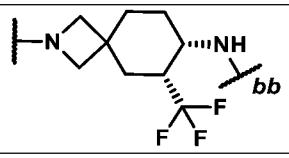
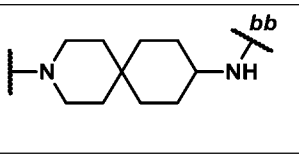
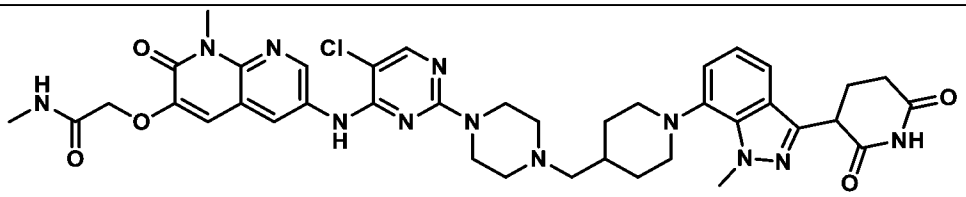
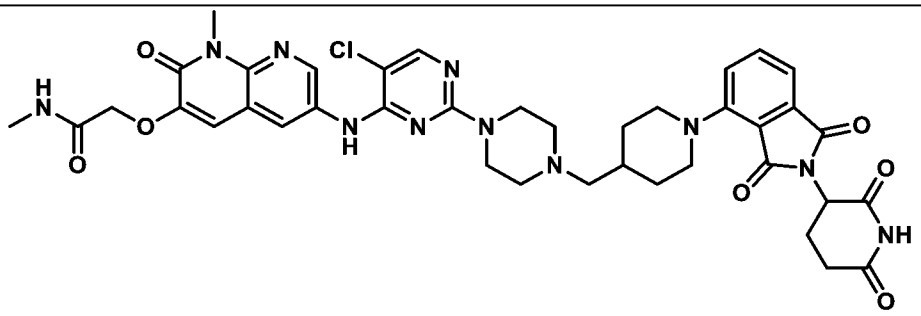
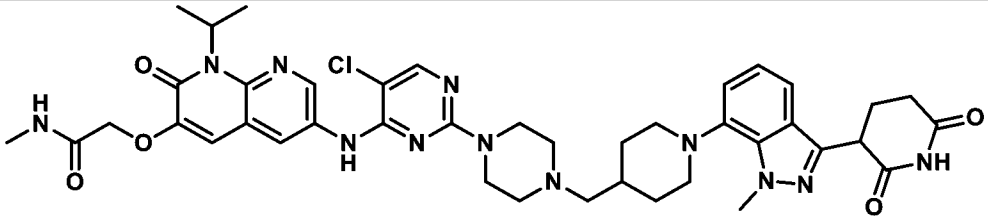
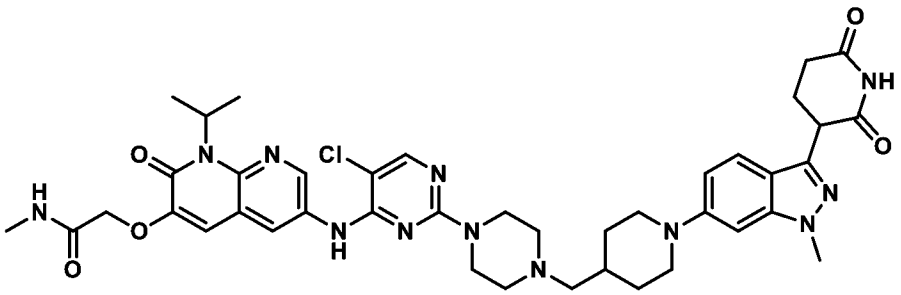
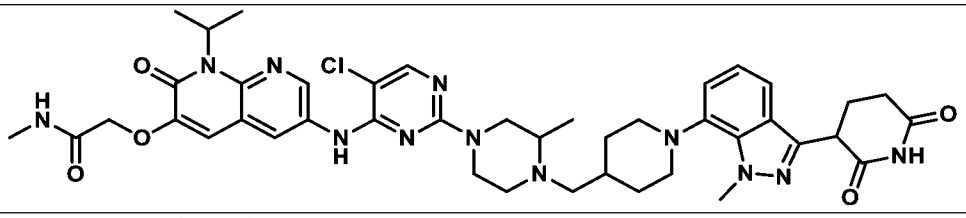
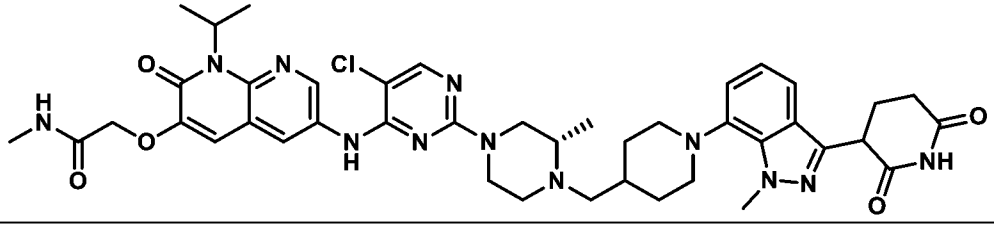
【0126】 在式(**I-b-2**)之一些實施例中， 部分係選自由**表 L-I-b-2** 中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

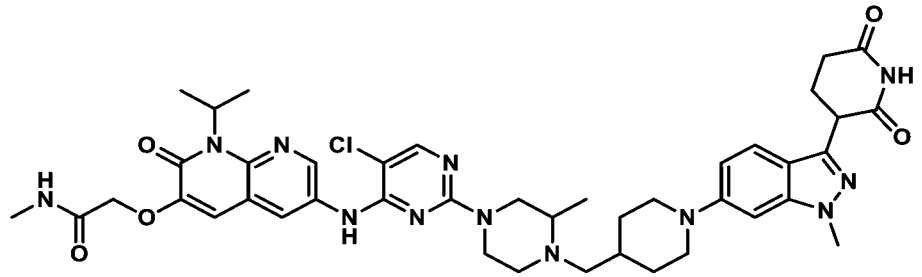
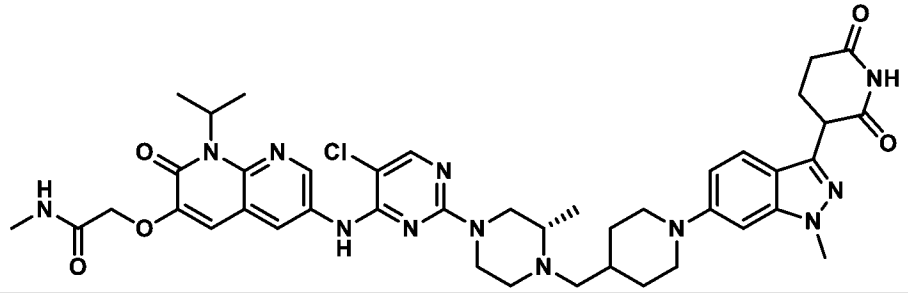
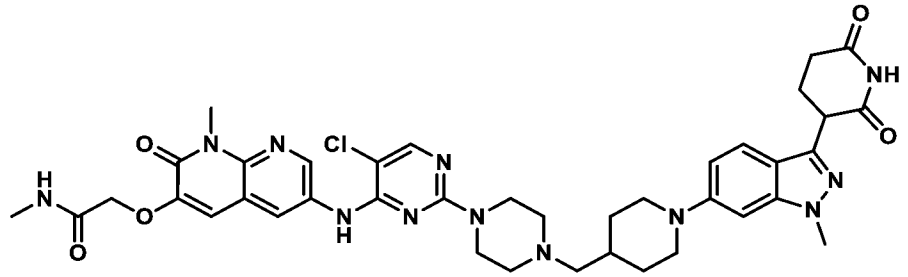
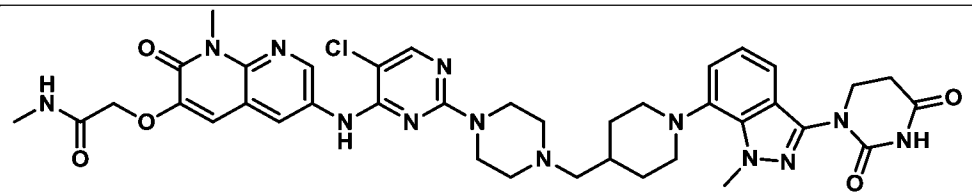
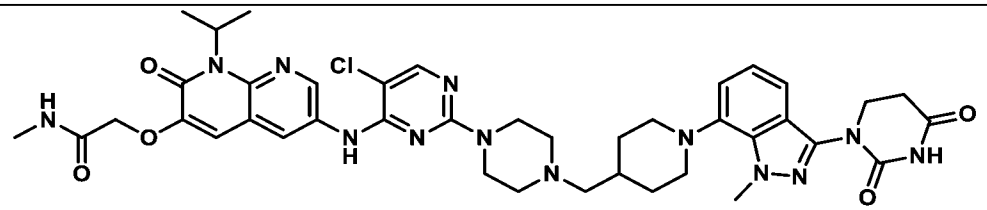
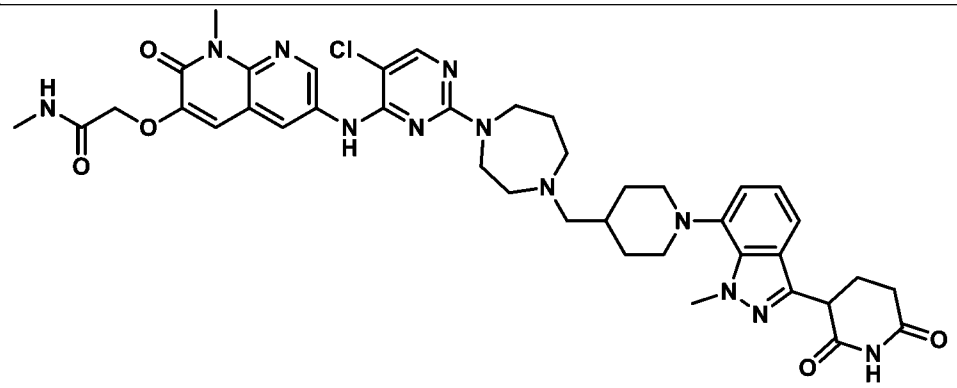
表 L-I-b-2

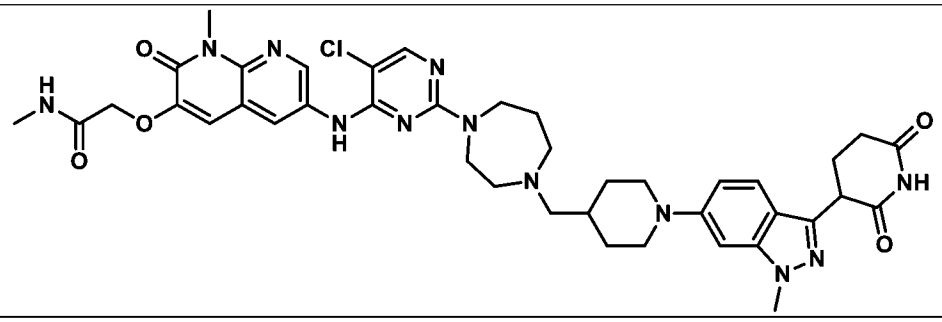
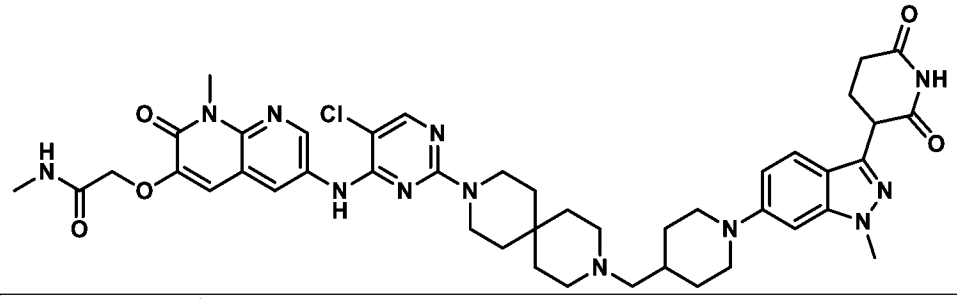
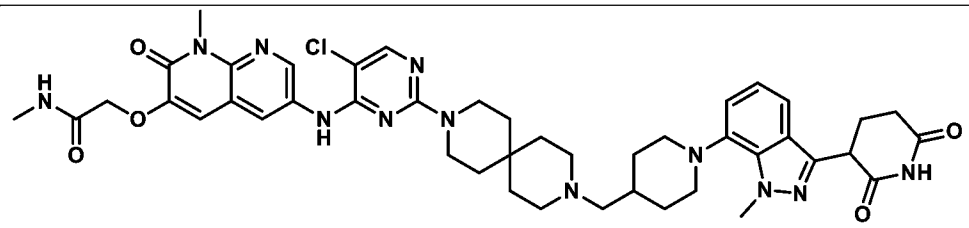
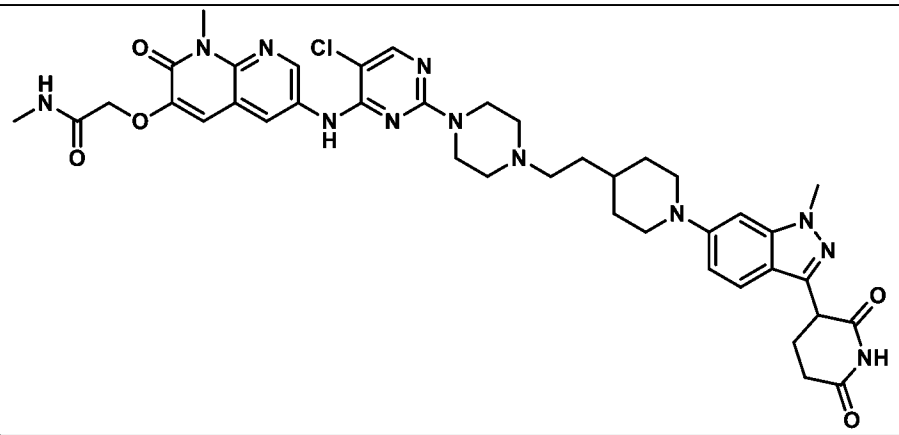
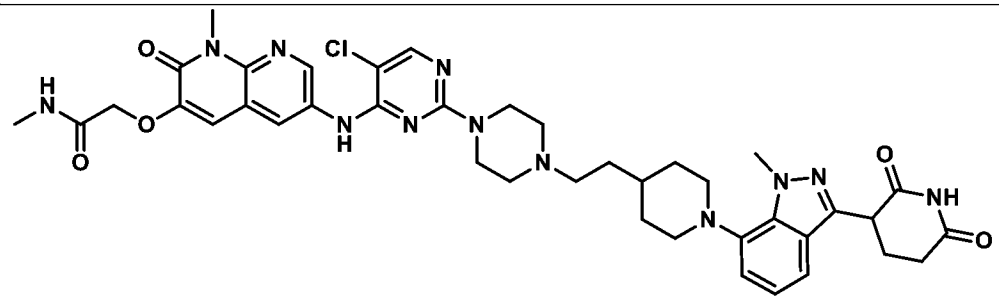
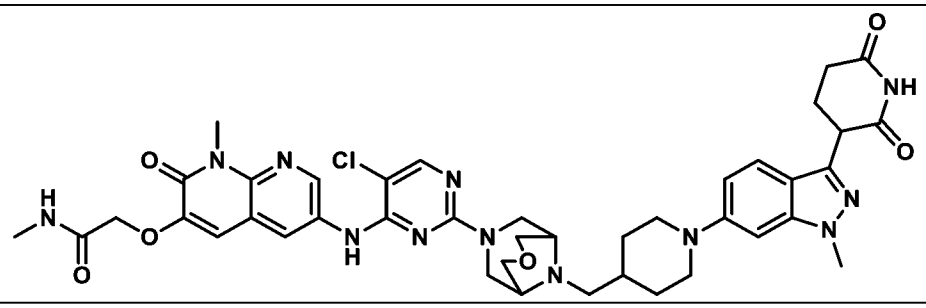
		
		
		
		
		
		

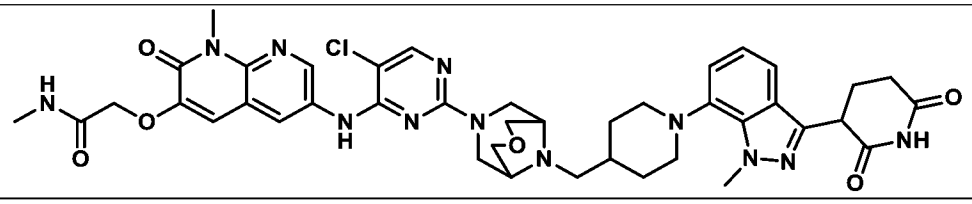
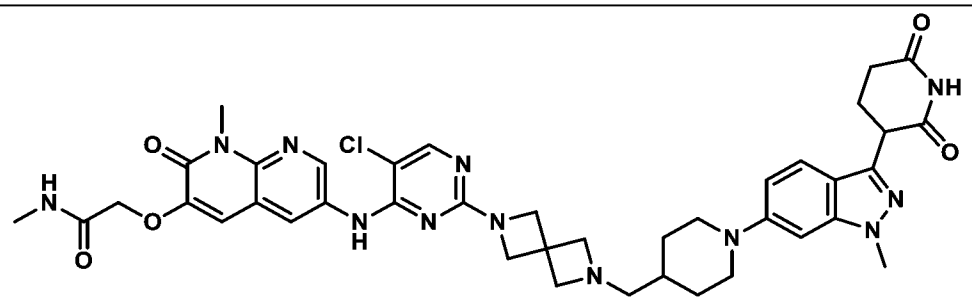
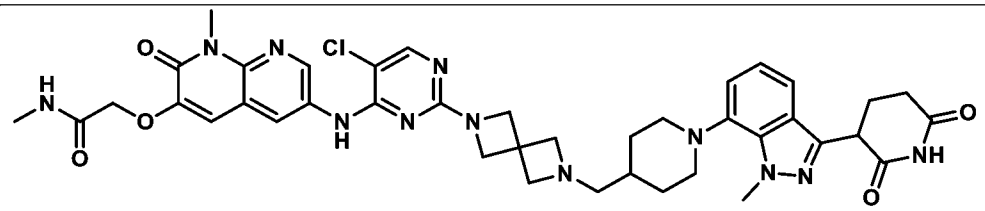
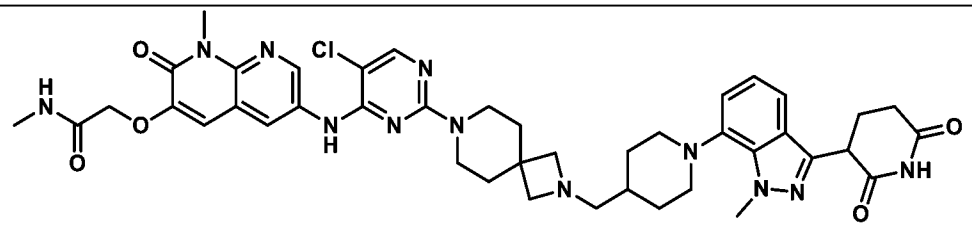
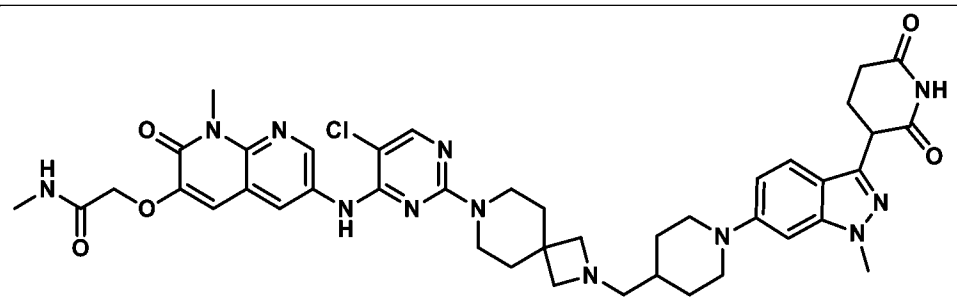
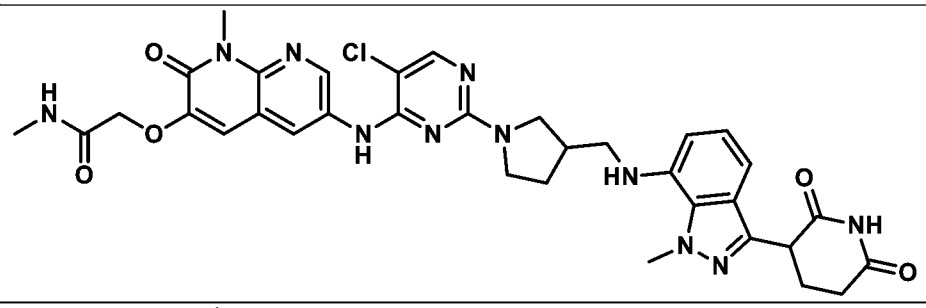
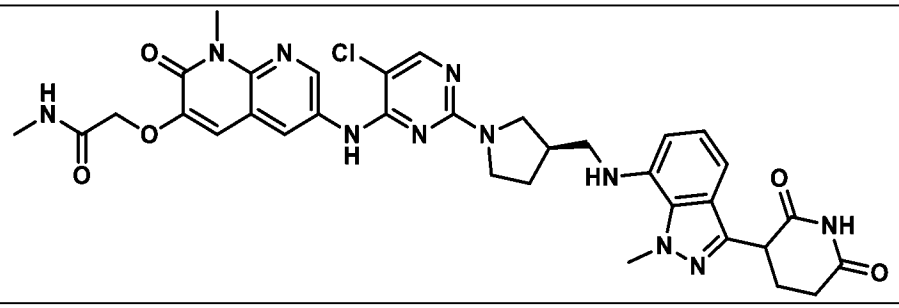
【0127】　在一些實施例中，化合物係選自由**表 C1** 中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

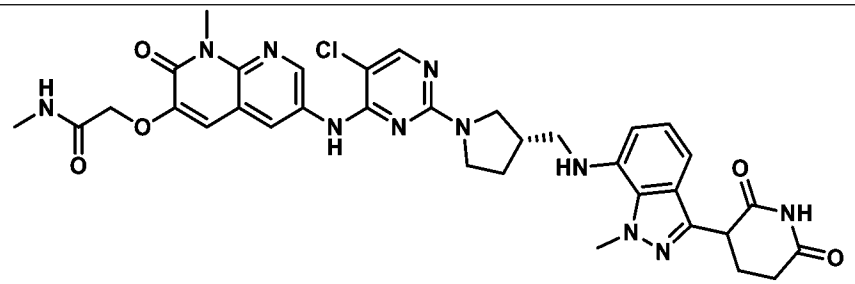
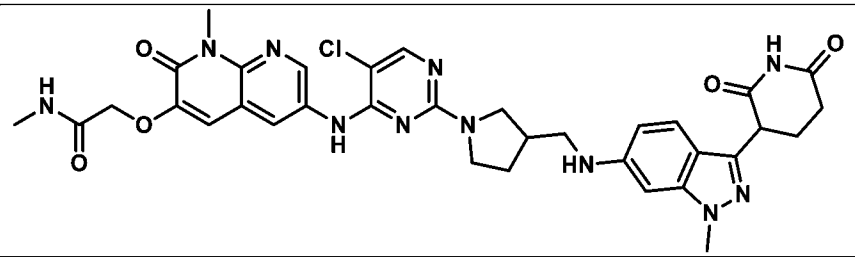
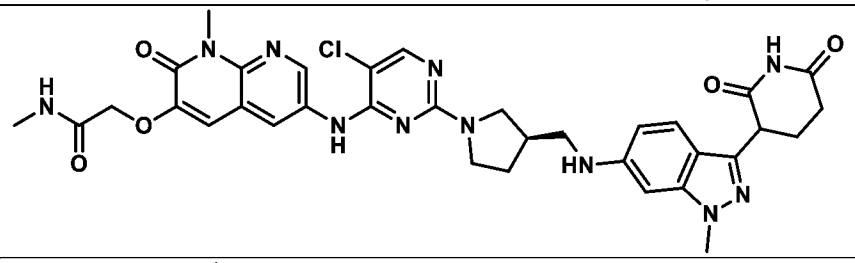
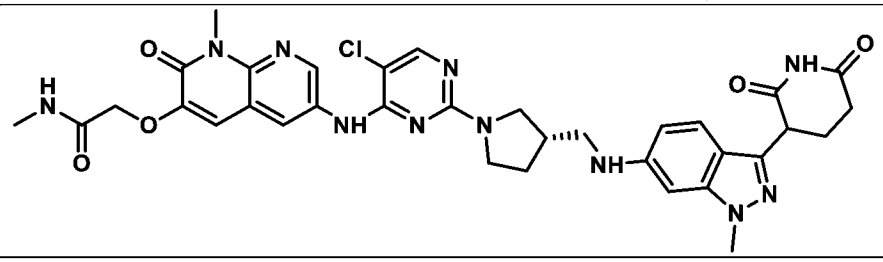
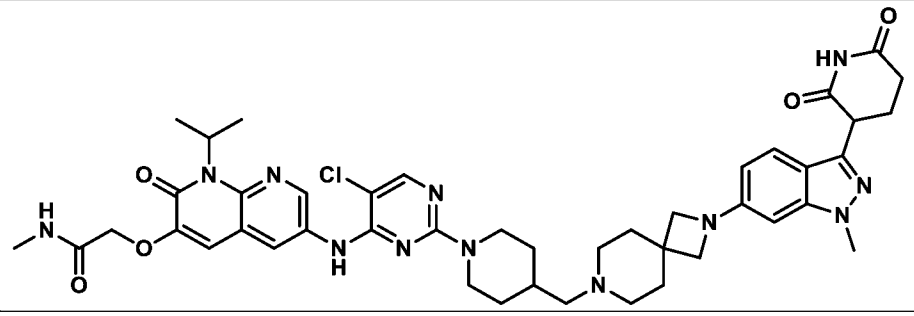
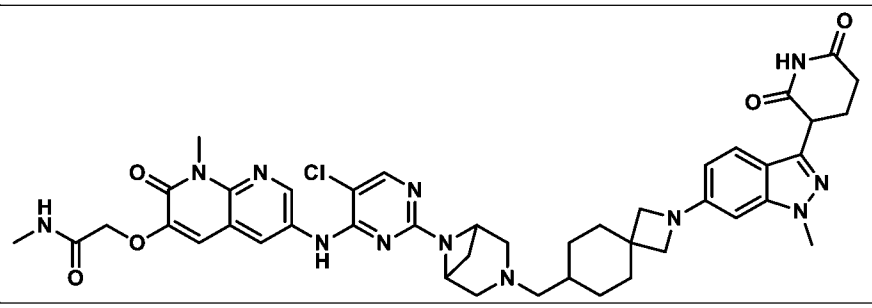
表 C1

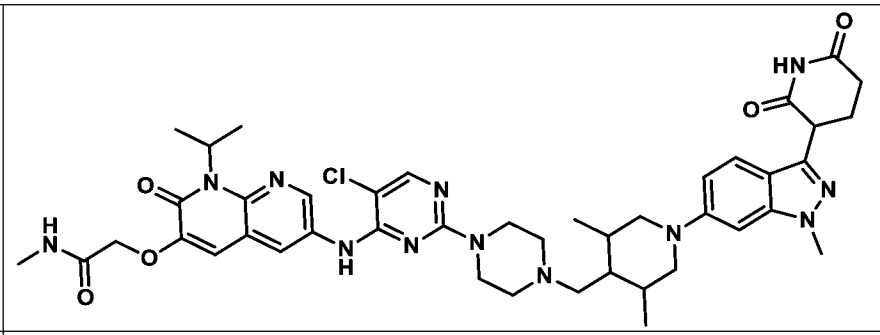
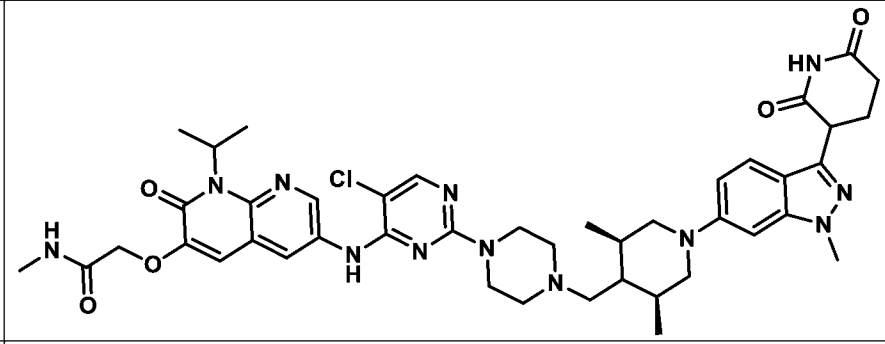
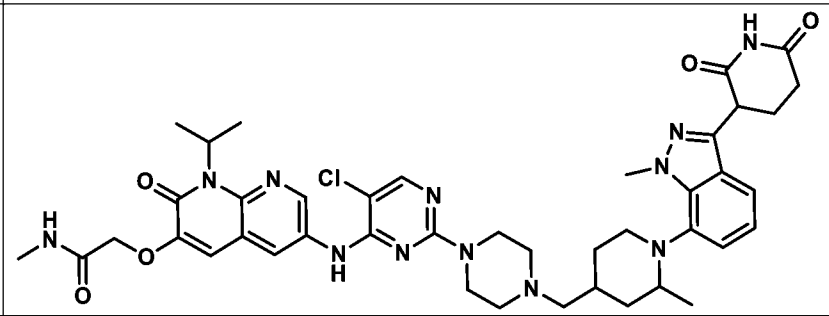
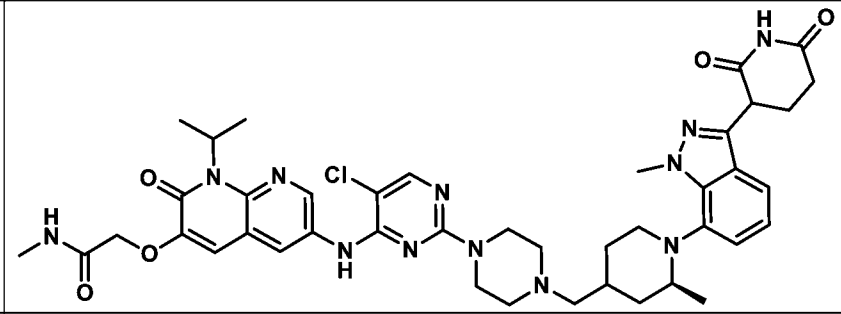
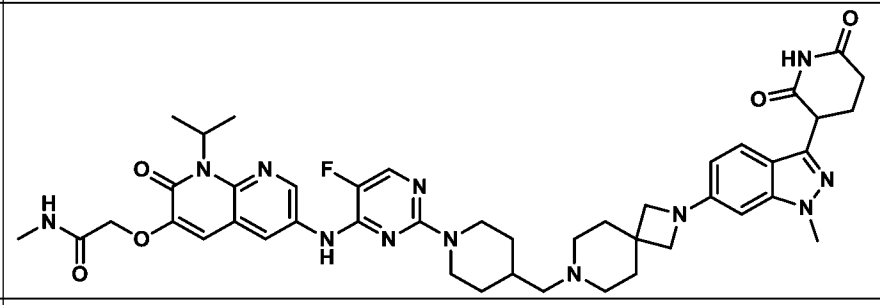
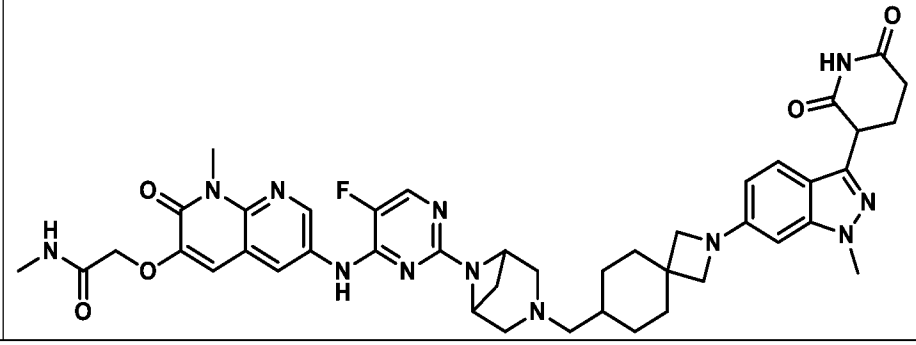
編號	化合物結構
101	
102	
103	
104	
105	
105a	

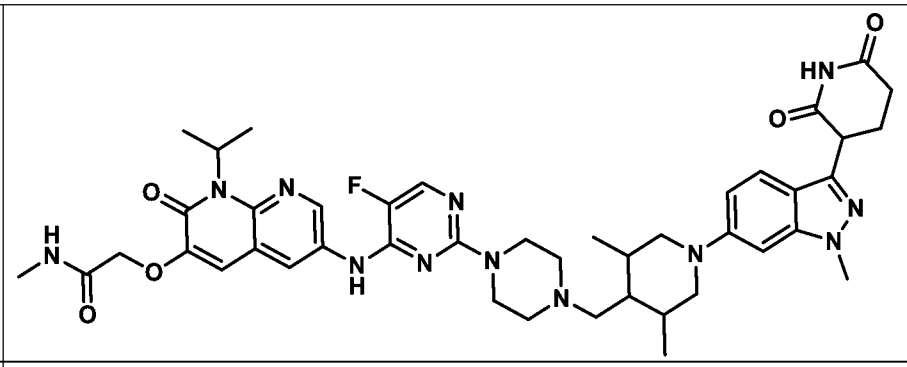
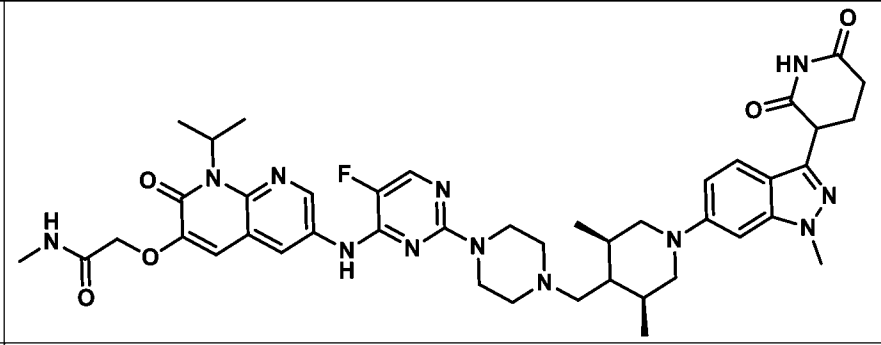
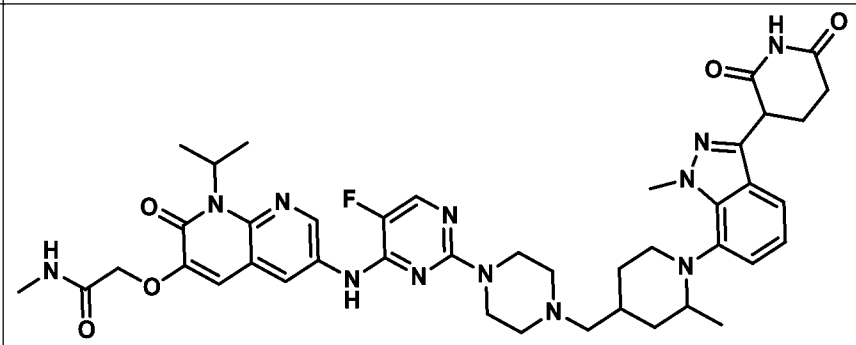
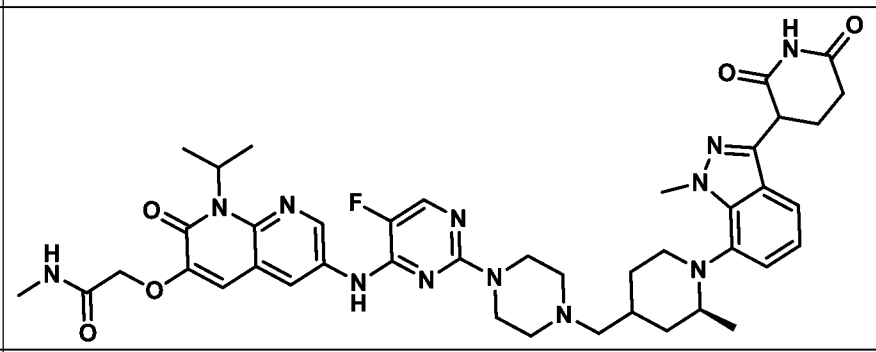
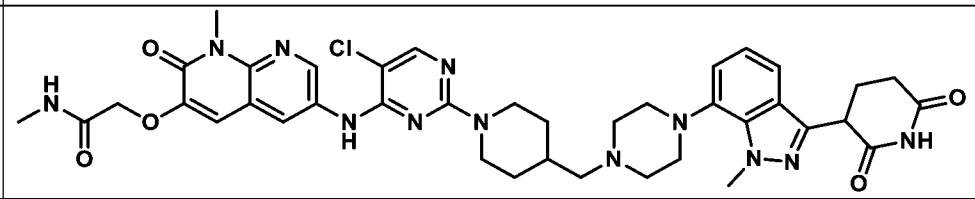
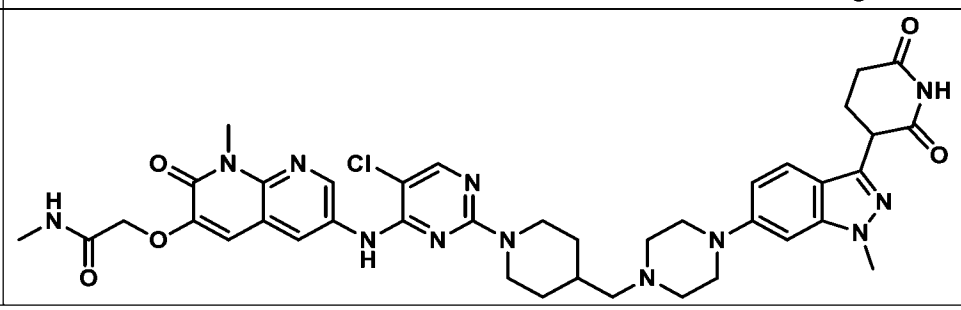
106	
106a	
107	
108	
109	
110	

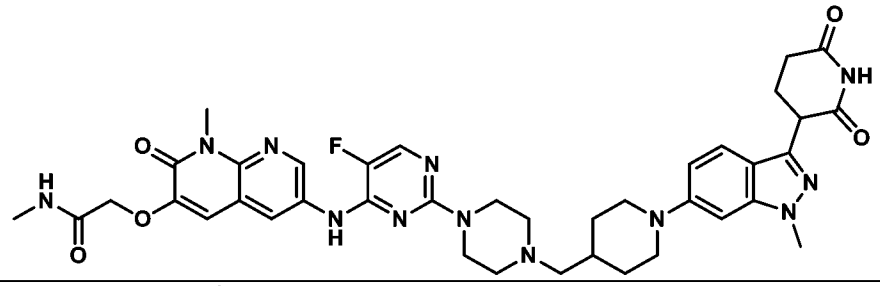
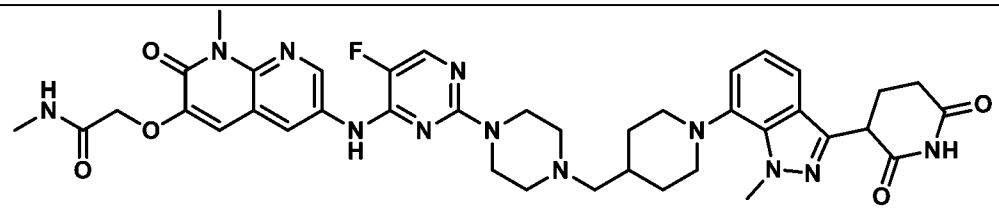
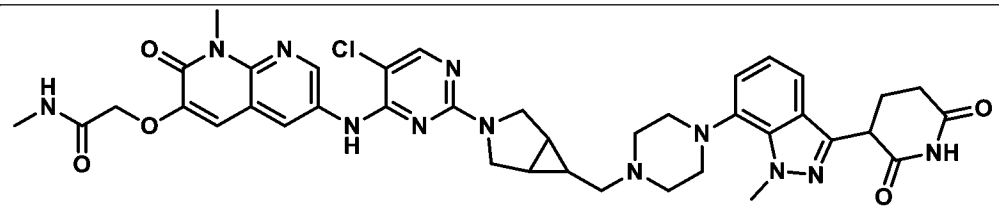
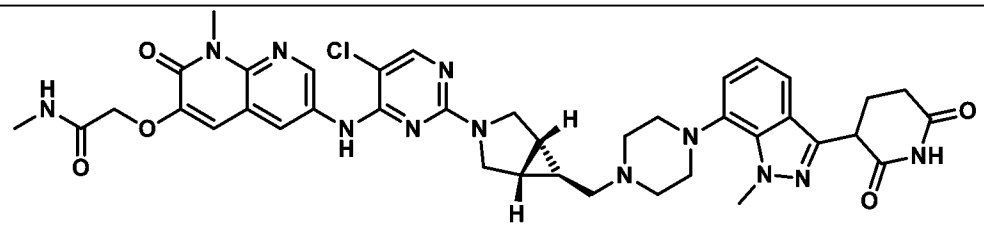
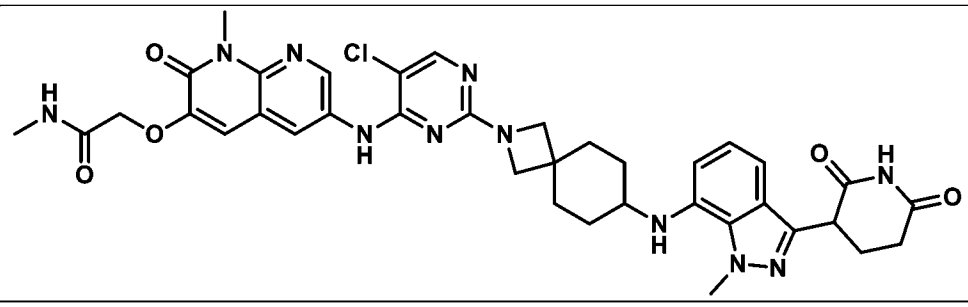
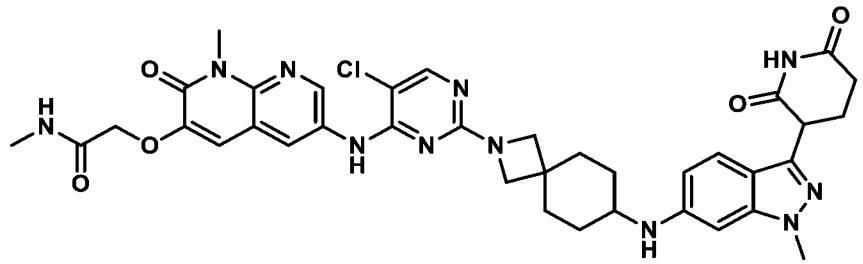
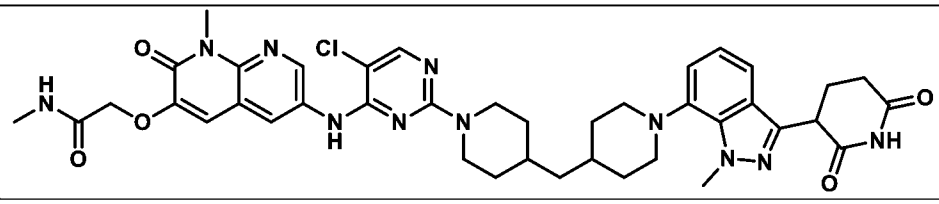
111	
112	
113	
114	
115	
116	

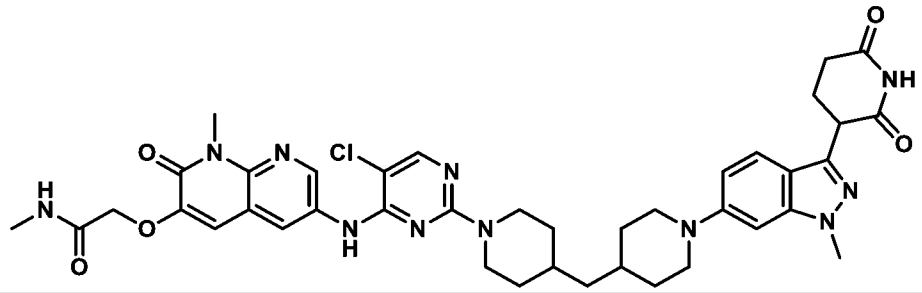
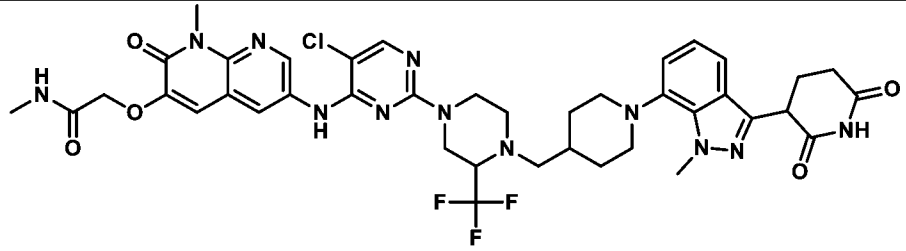
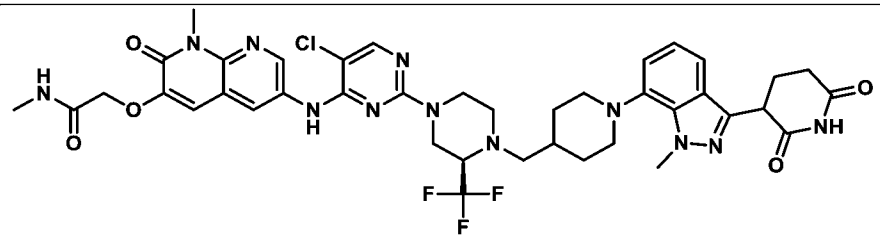
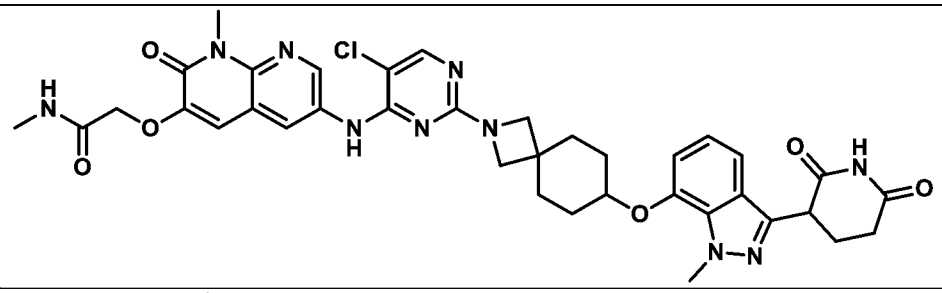
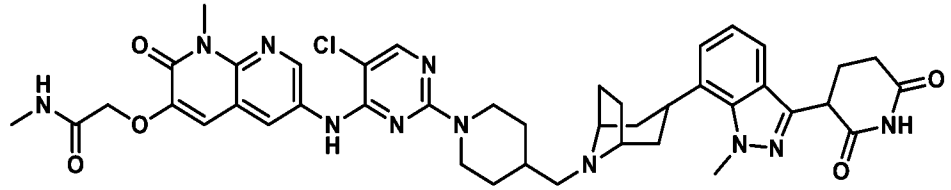
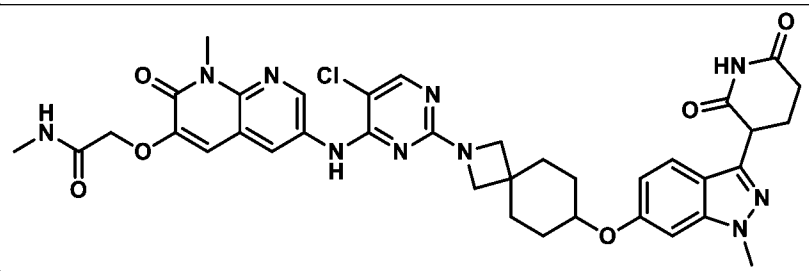
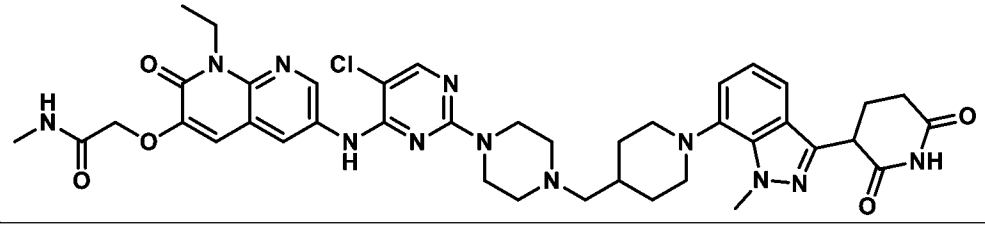
117	
118	
119	
120	
121	
122	
122a	

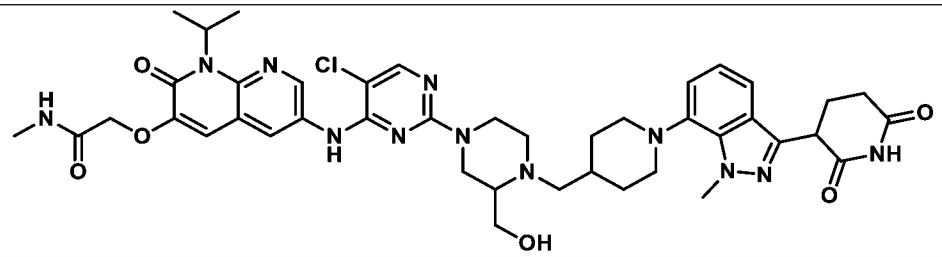
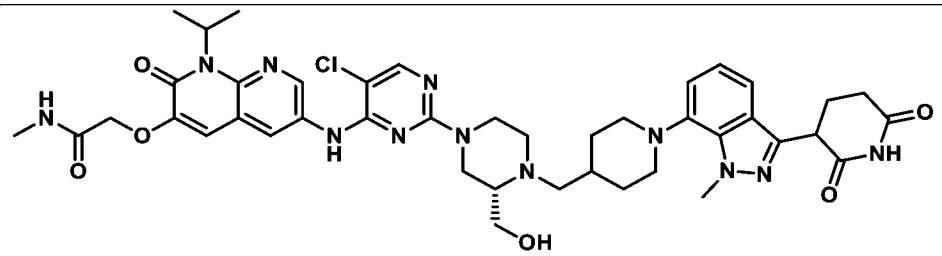
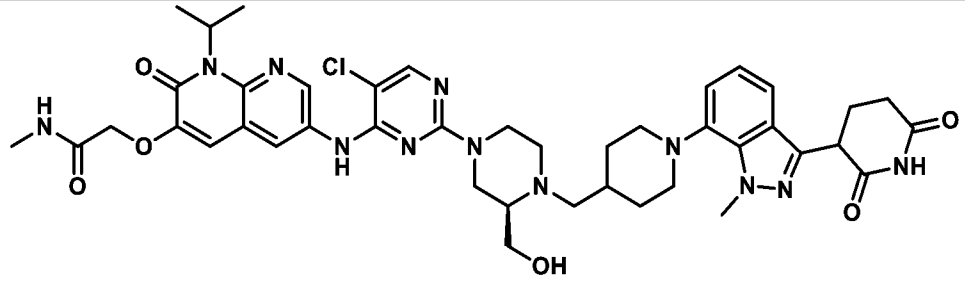
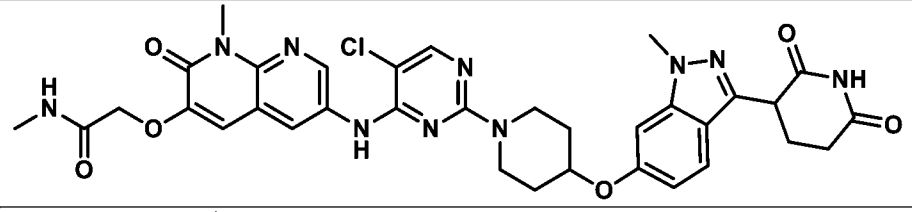
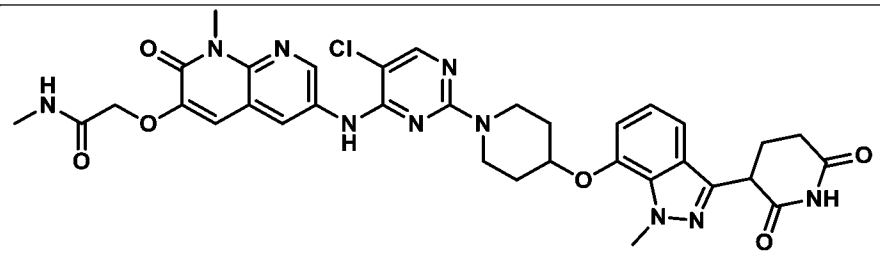
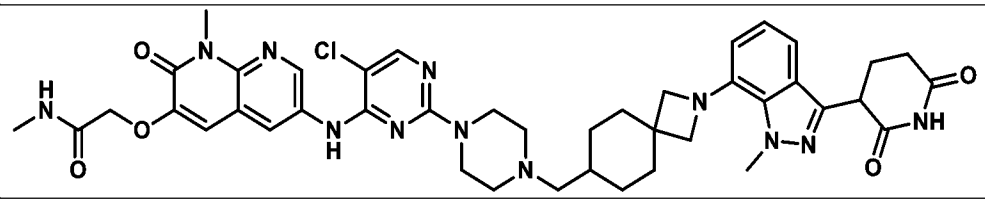
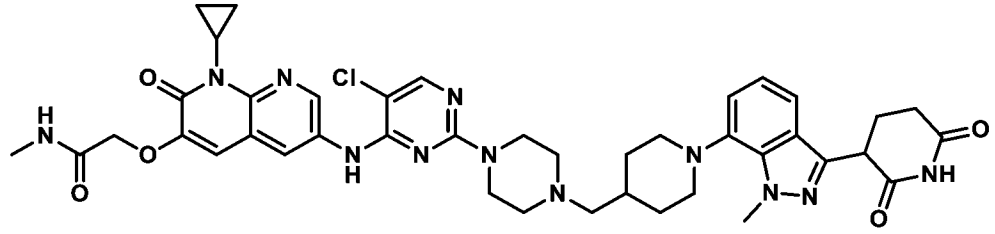
122b	
123	
123a	
123b	
124	
125	

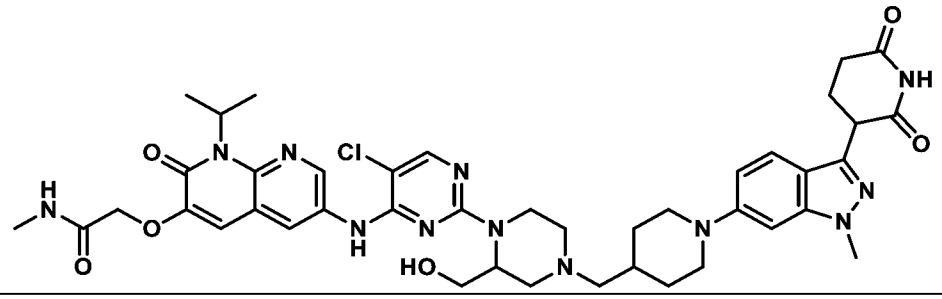
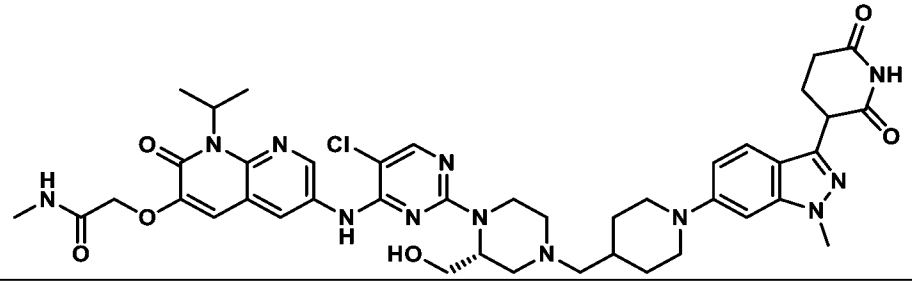
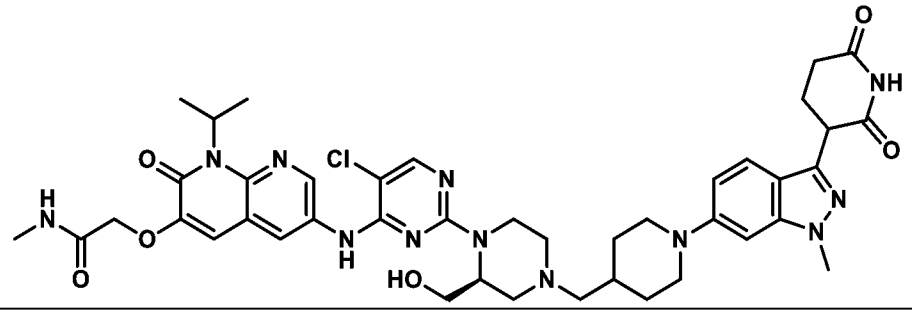
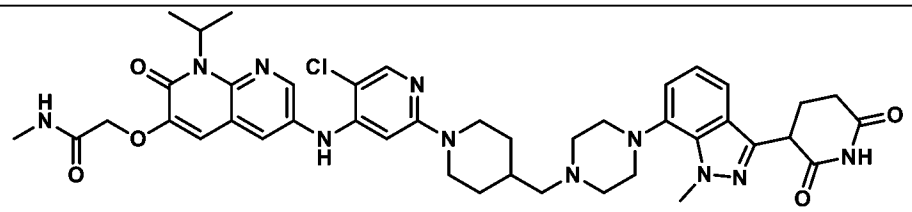
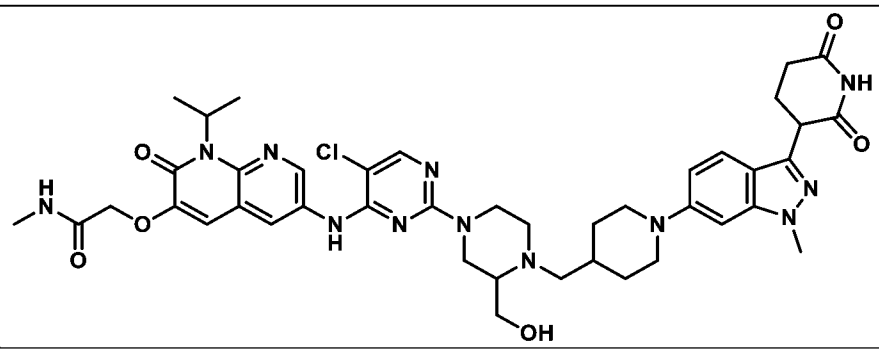
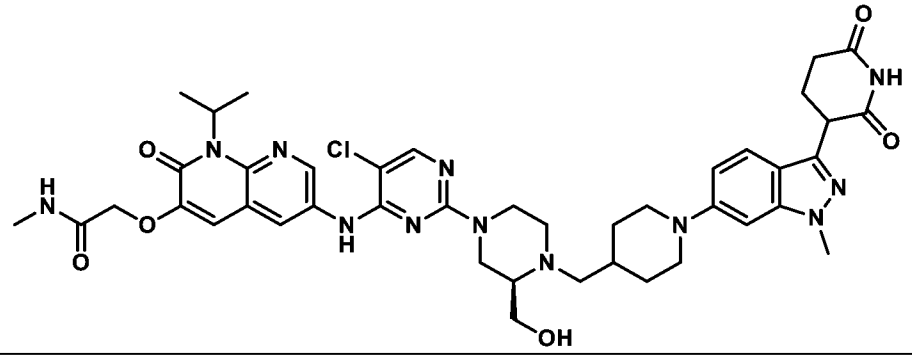
126	
126a	
127	
127a	
128	
129	

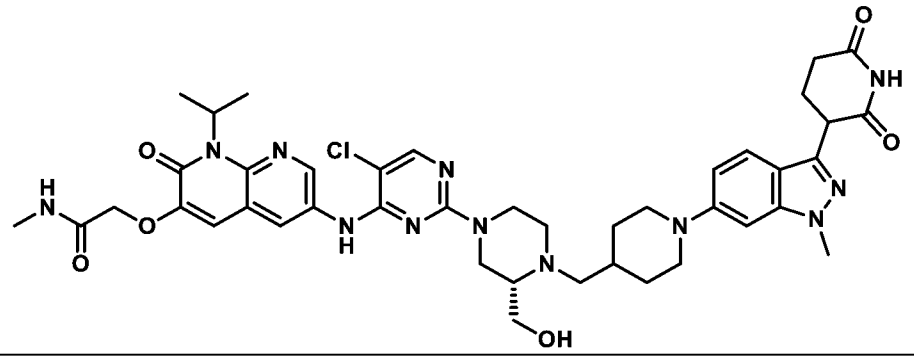
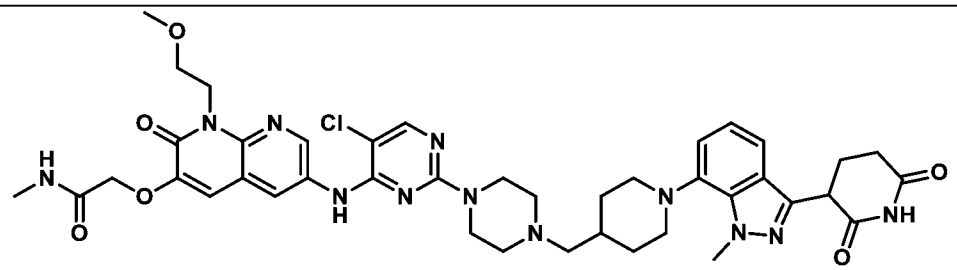
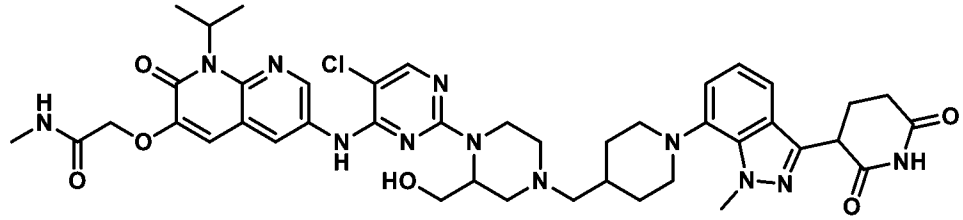
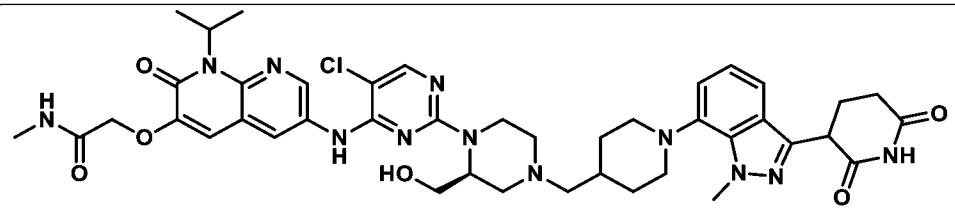
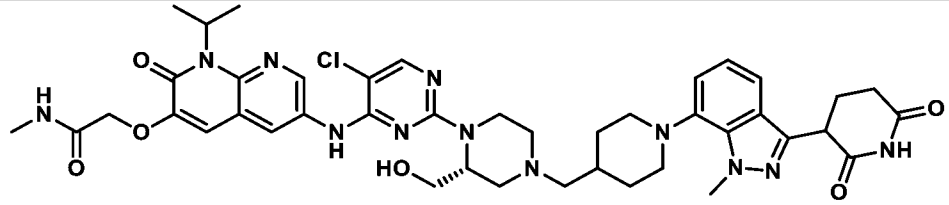
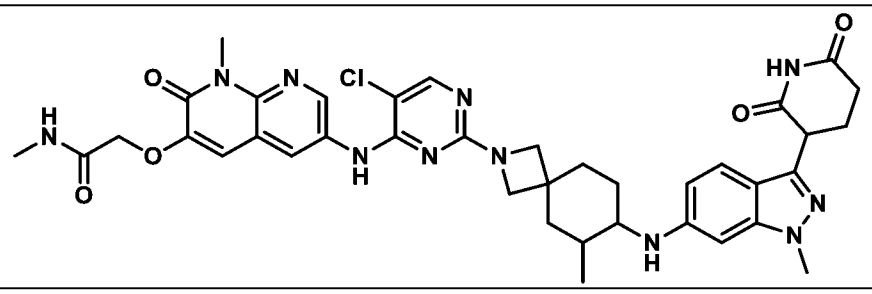
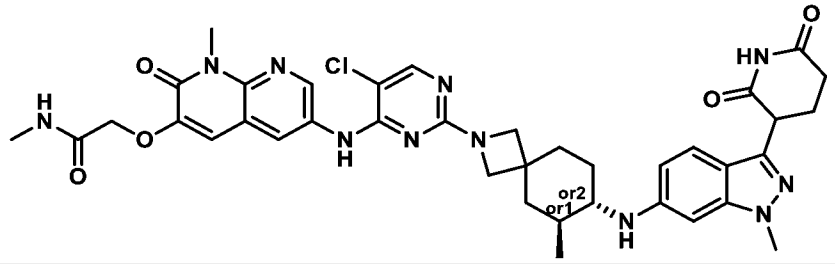
130	
130a	
131	
131a	
132	
133	

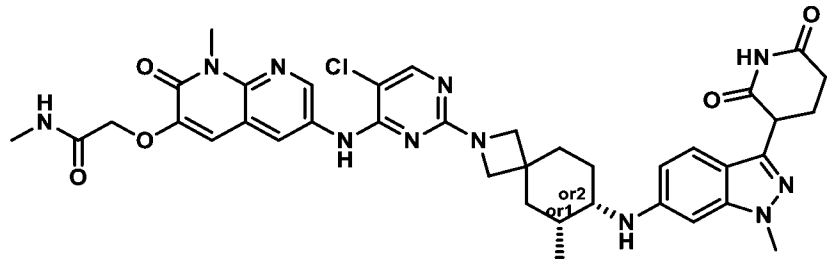
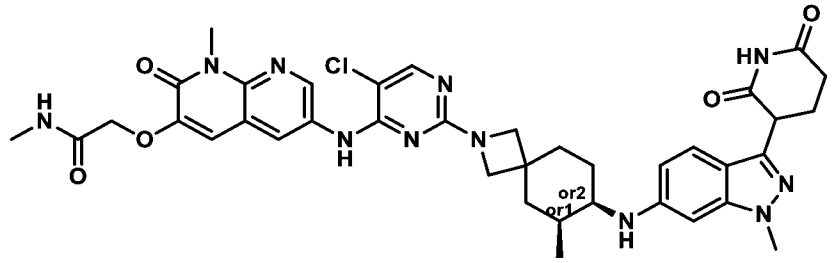
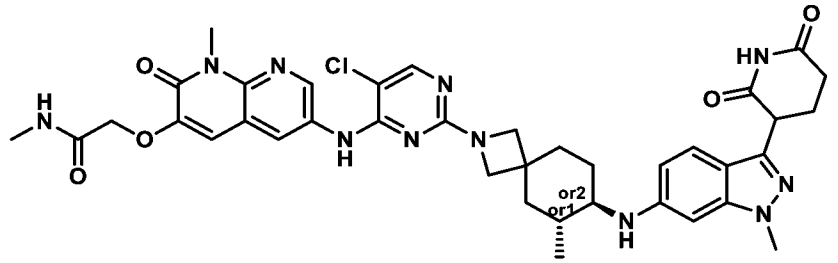
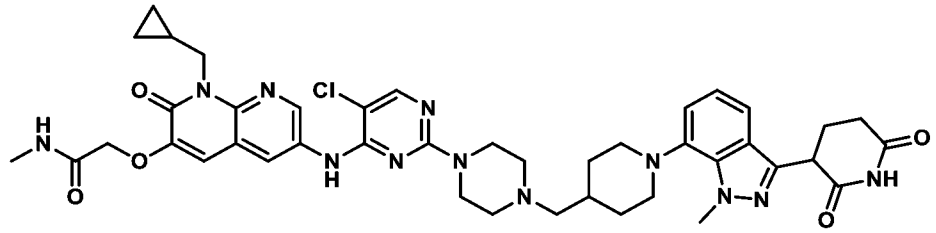
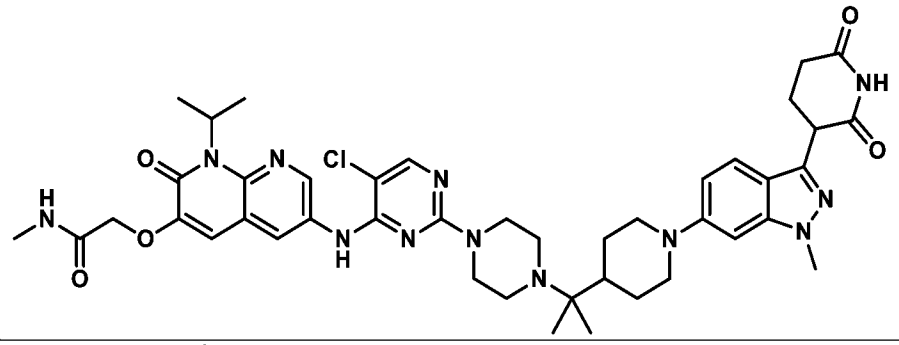
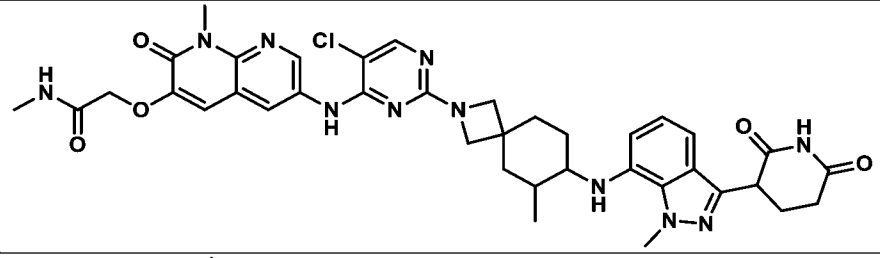
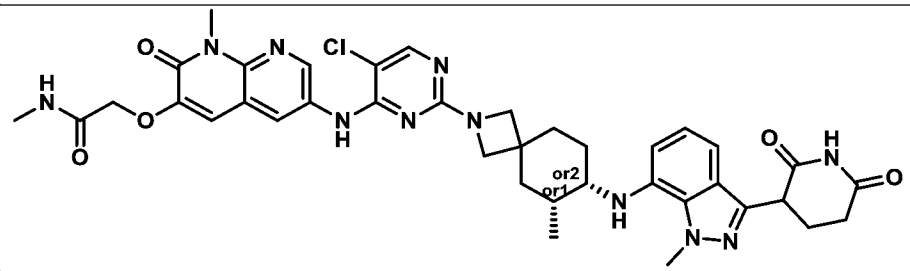
134	
135	
136	
136a	
137	
138	
139	

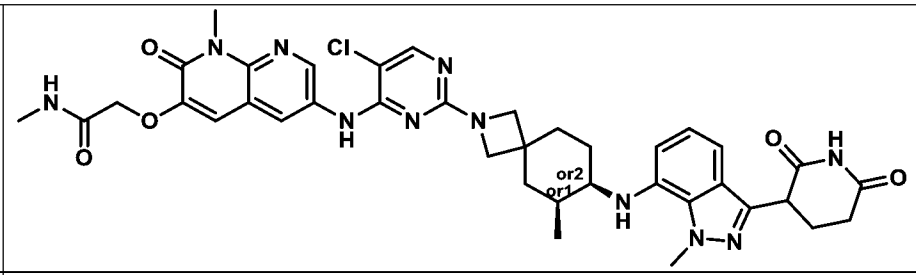
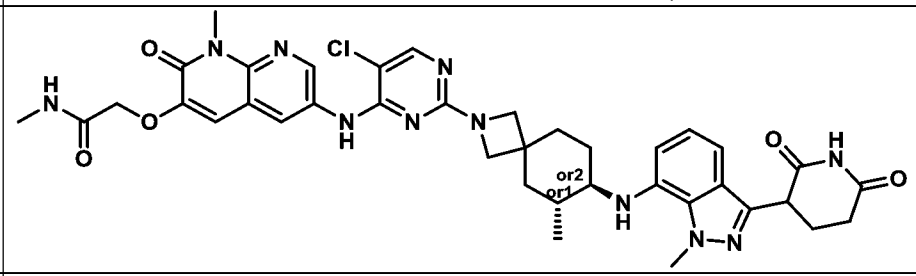
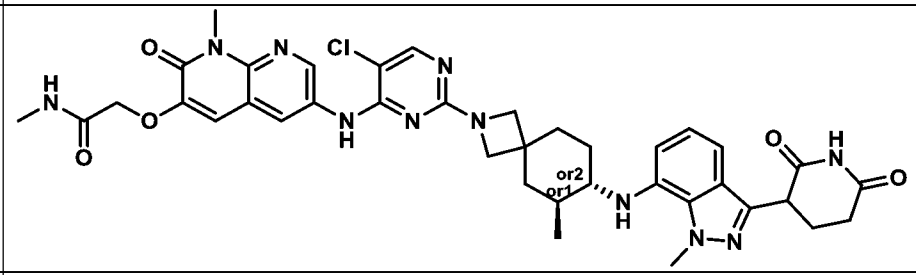
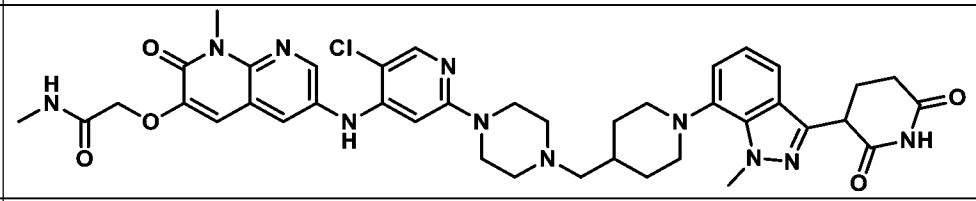
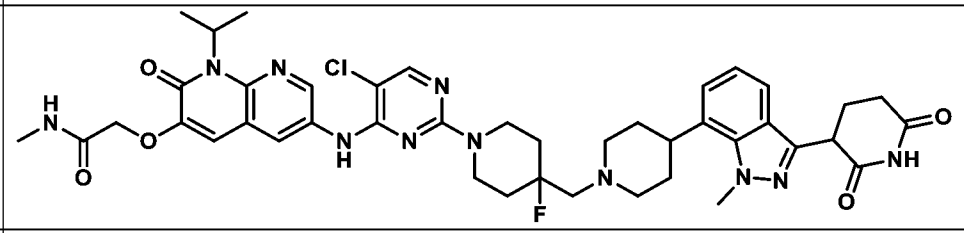
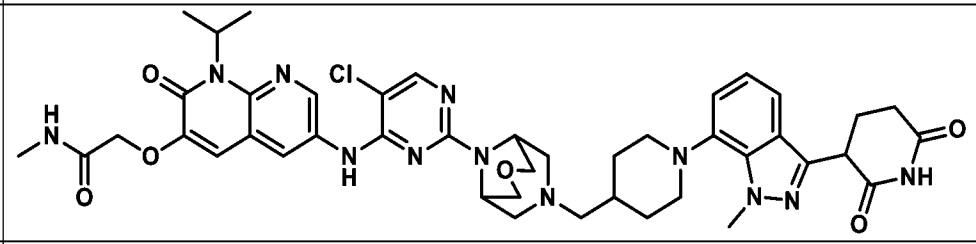
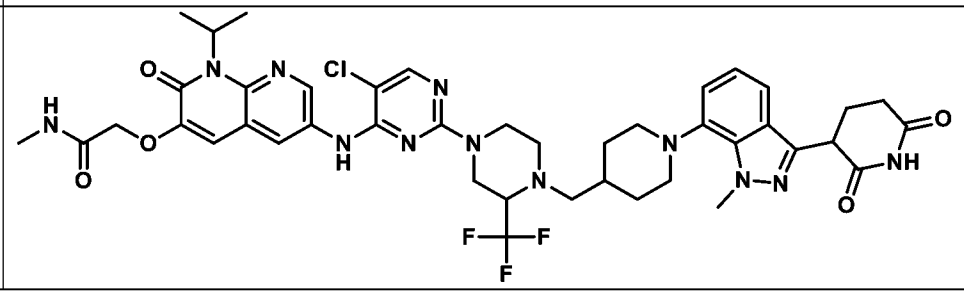
140	
141	
141a	
142	
143	
144	
145	

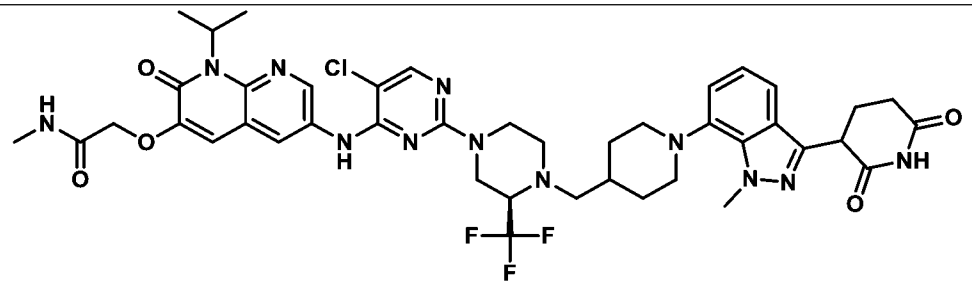
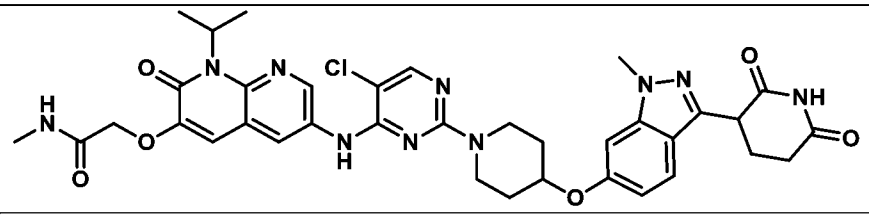
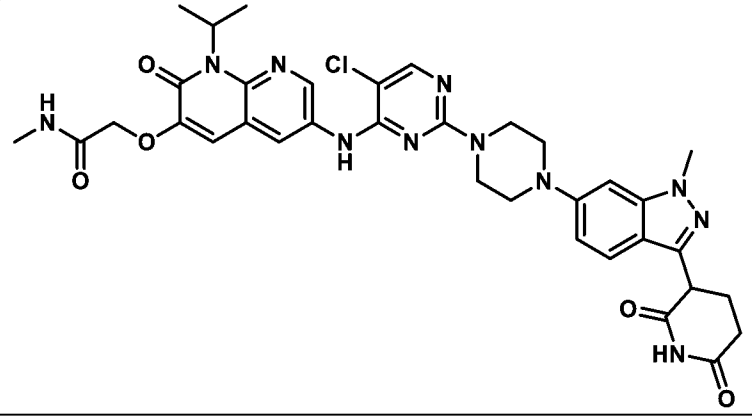
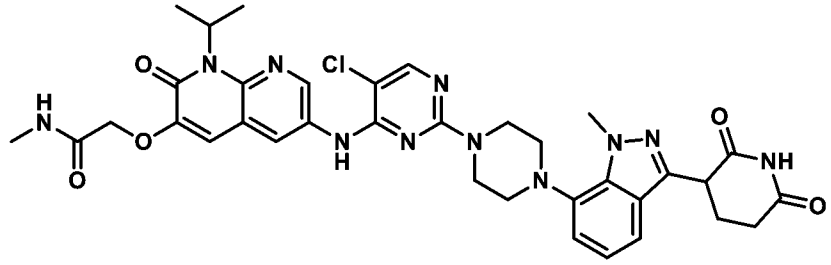
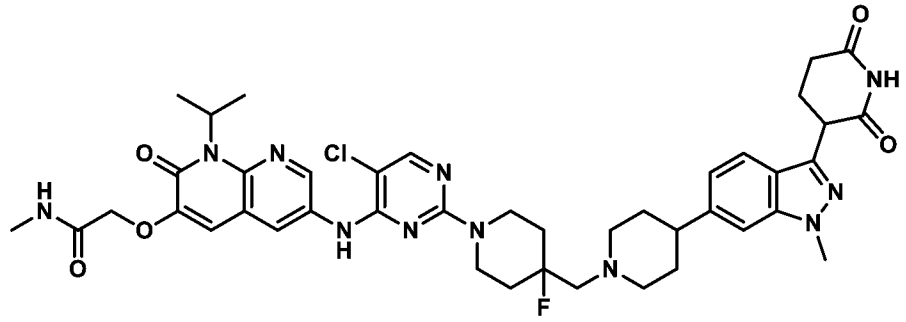
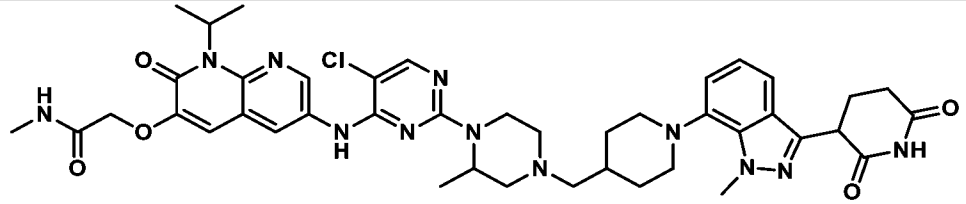
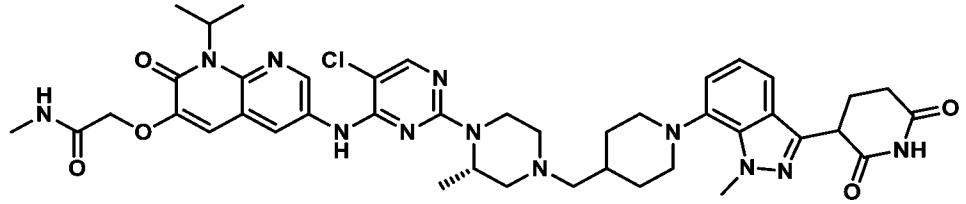
146	
146a	
146b	
147	
148	
149	
150	

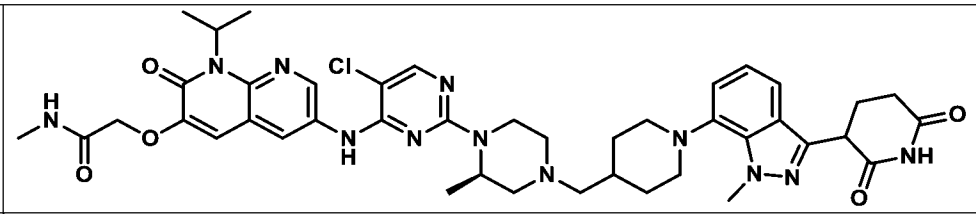
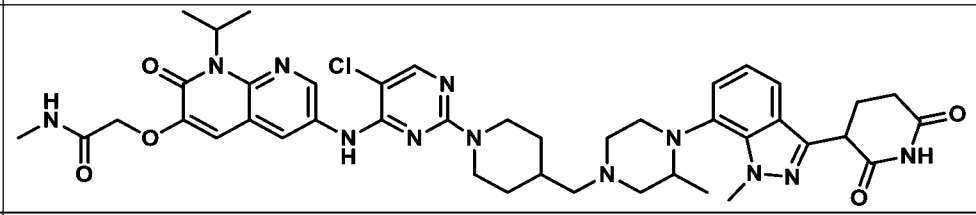
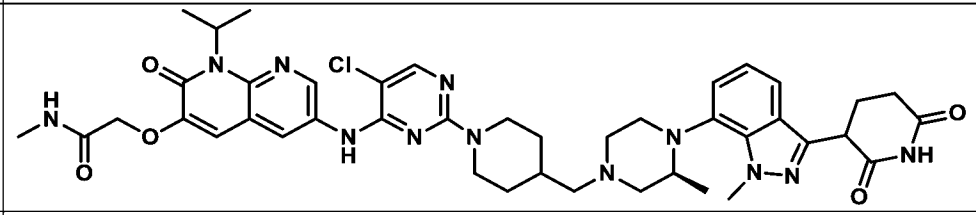
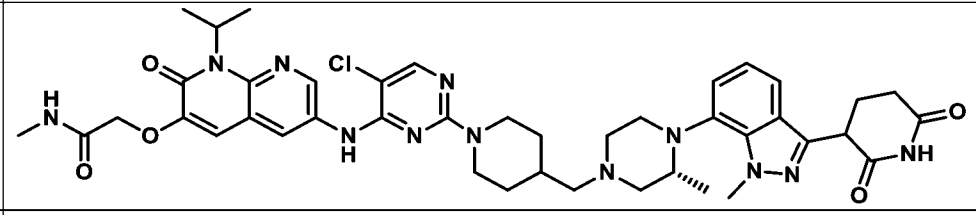
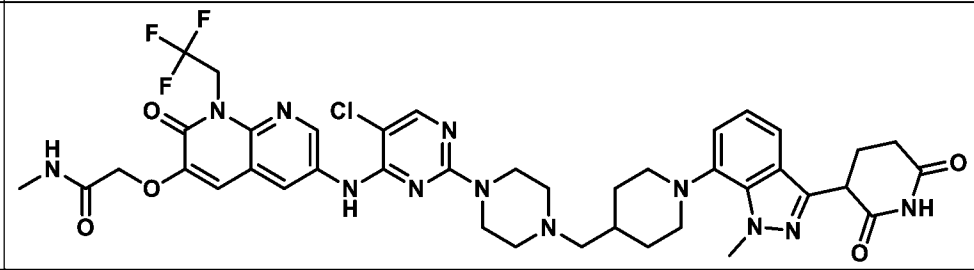
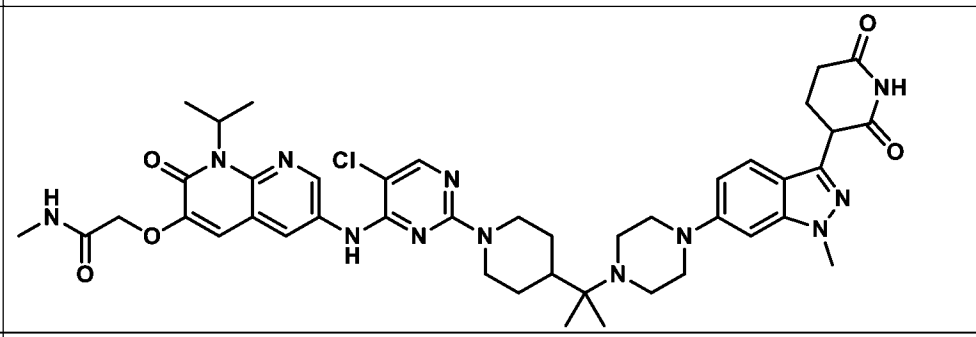
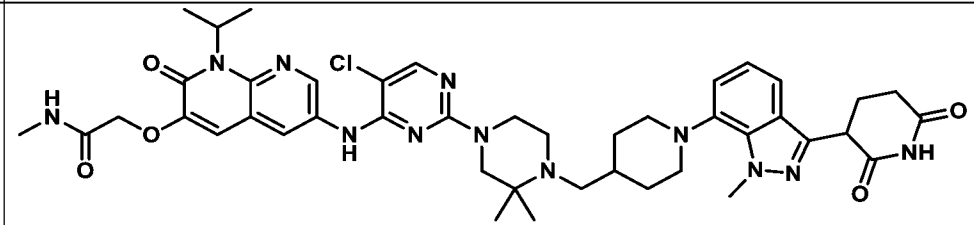
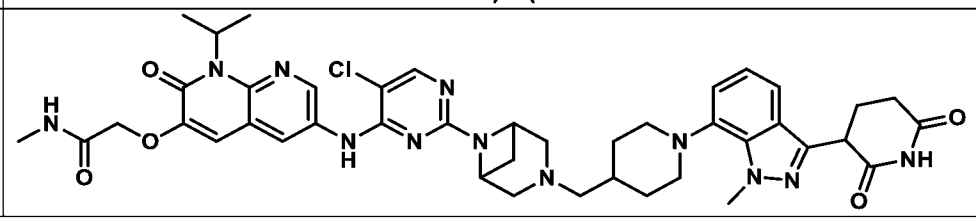
151	
151a	
151b	
152	
153	
153a	

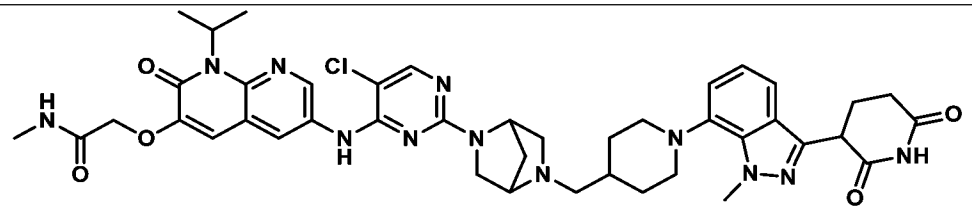
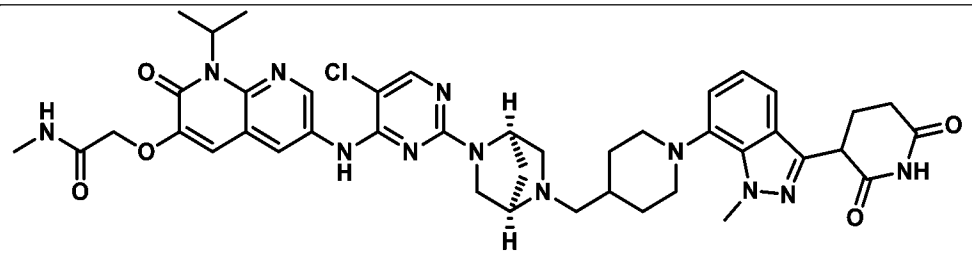
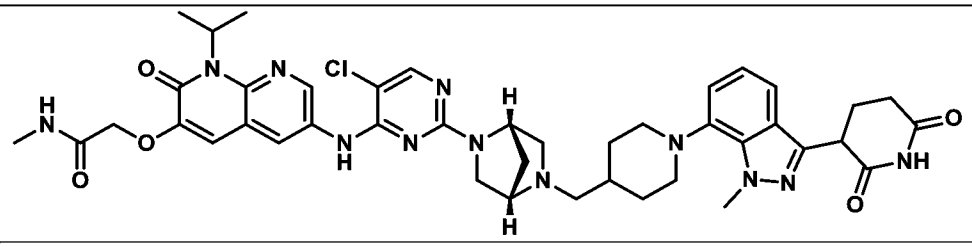
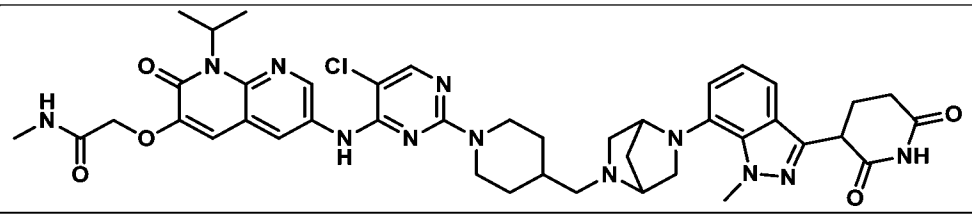
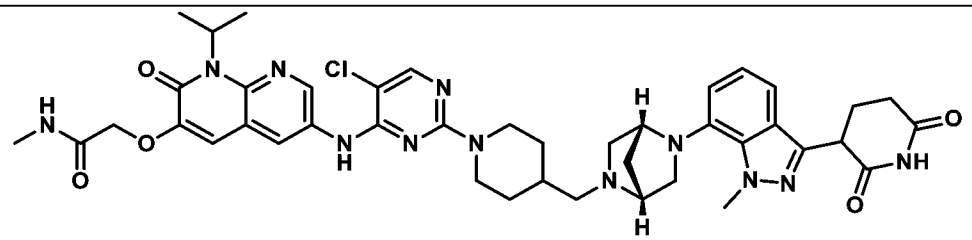
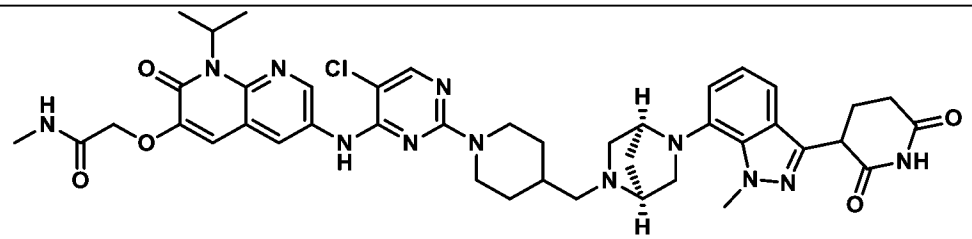
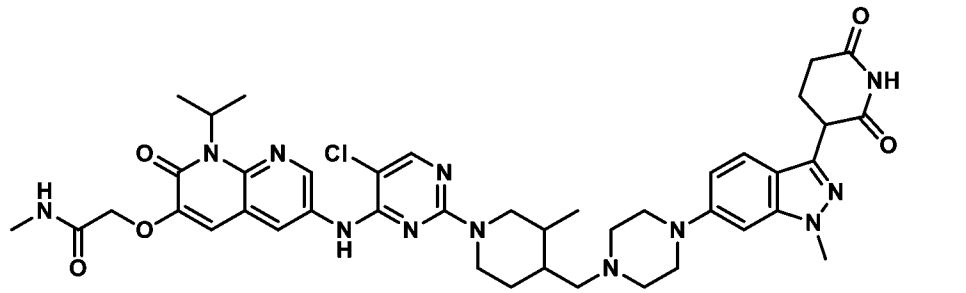
153b	
154	
155	
155a	
155b	
156	
156a	

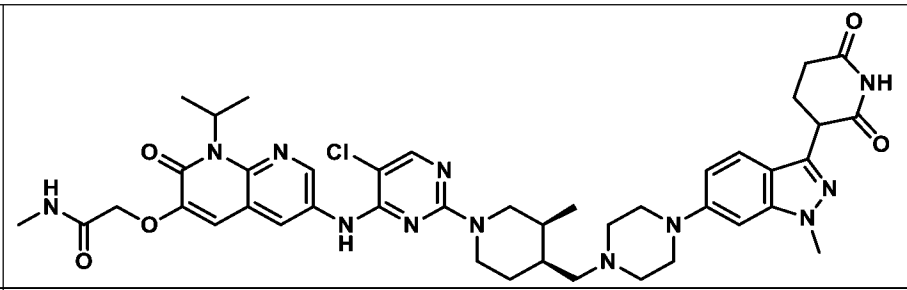
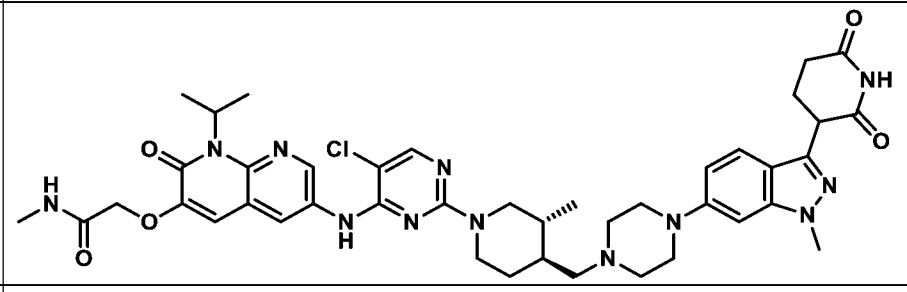
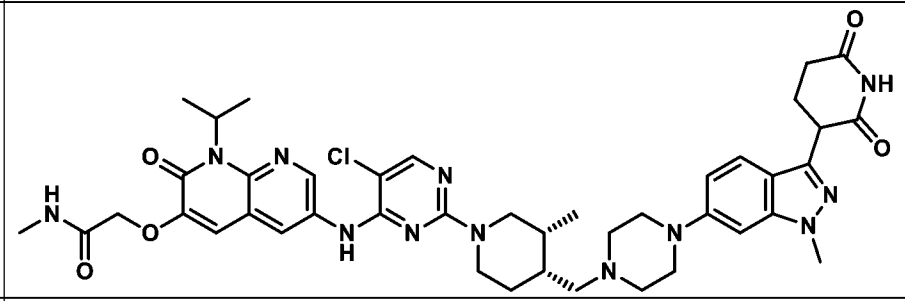
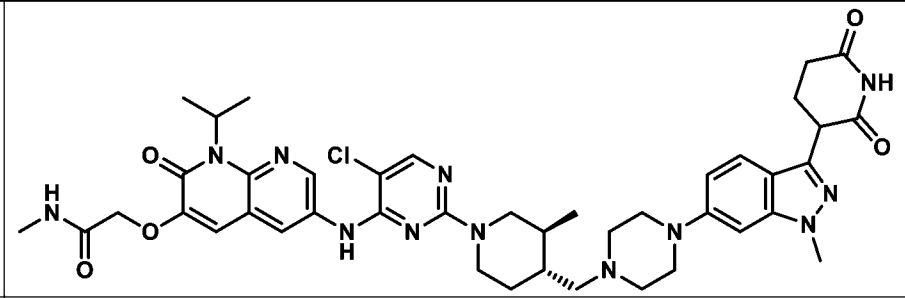
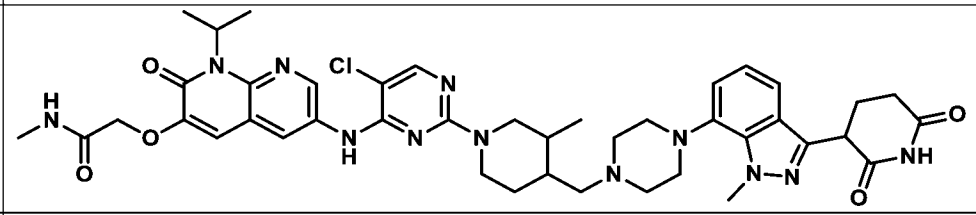
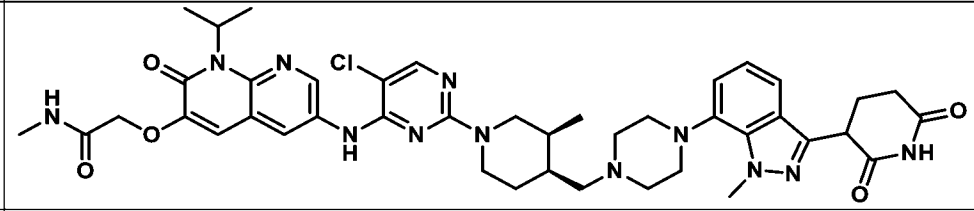
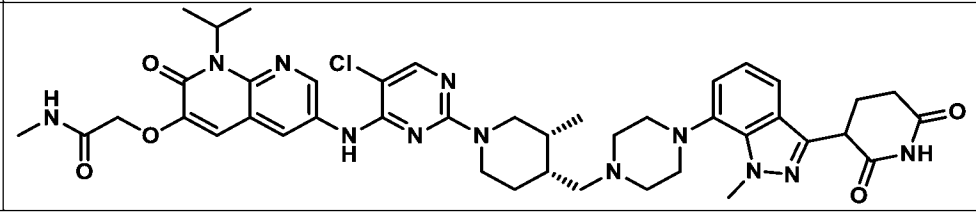
156b	
156c	
156d	
157	
158	
159	
159a	

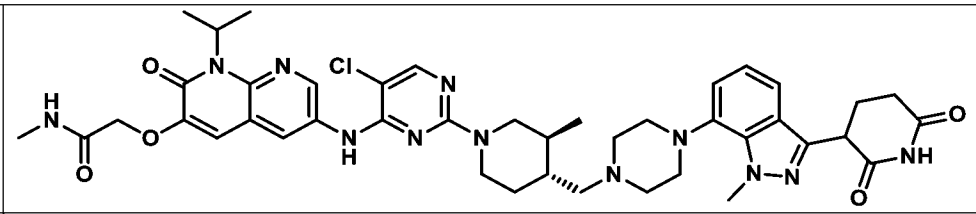
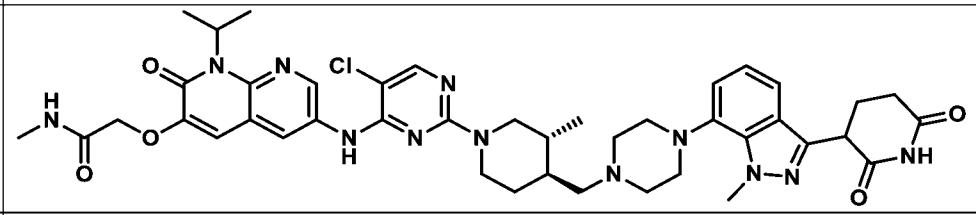
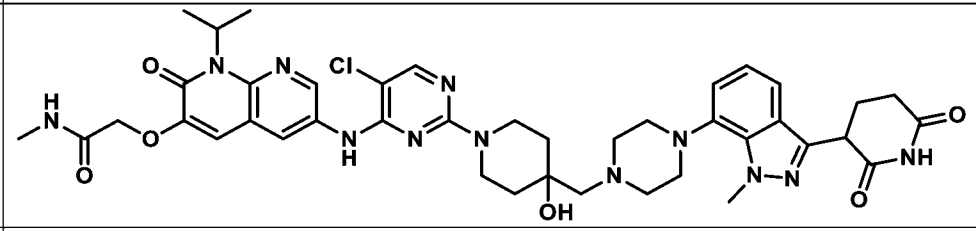
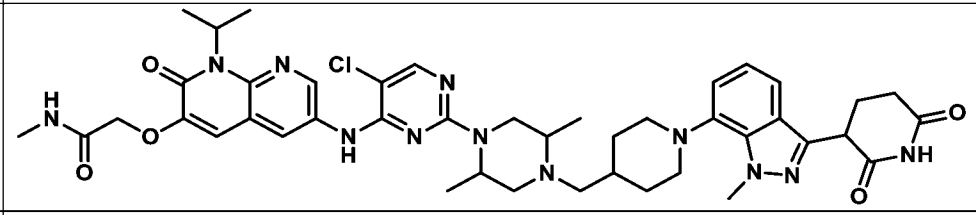
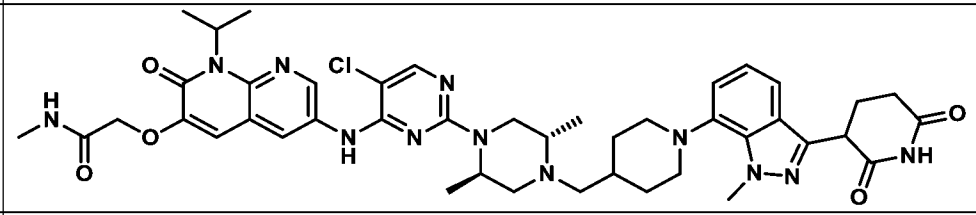
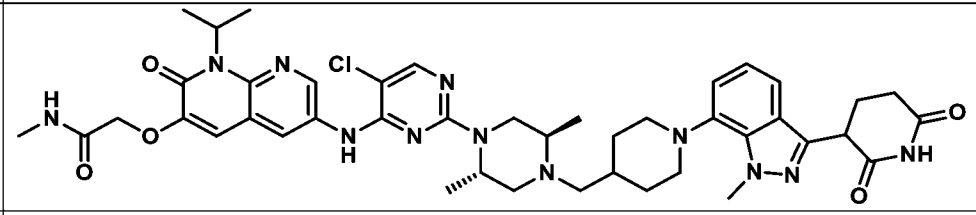
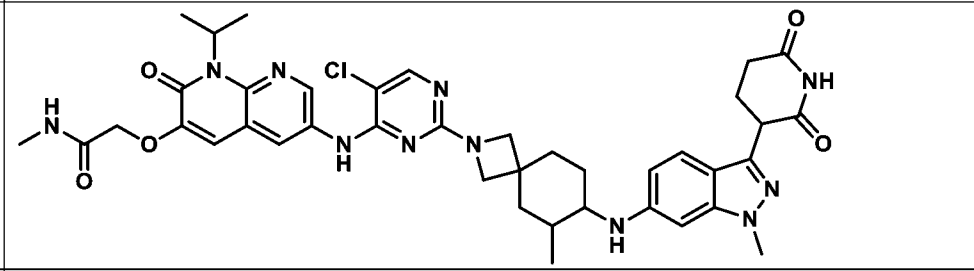
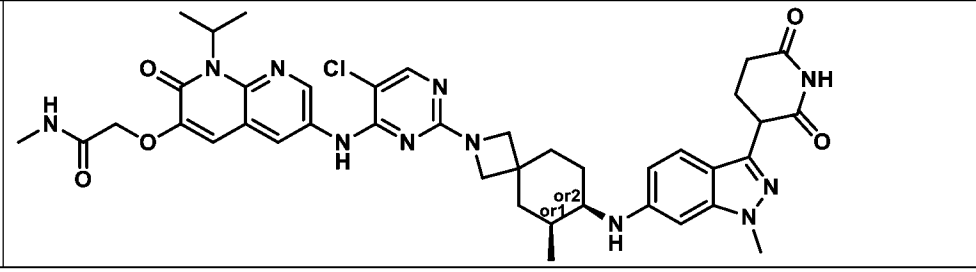
159b	
159c	
159d	
160	
161	
162	
163	

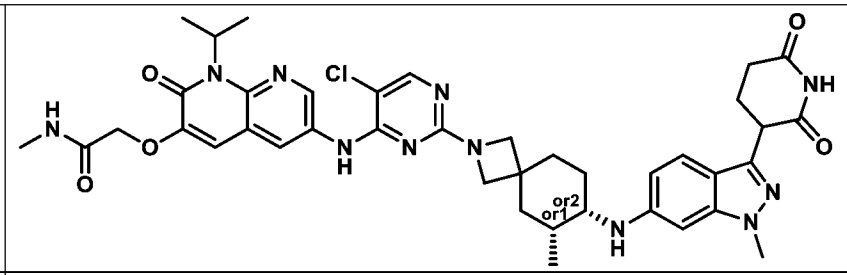
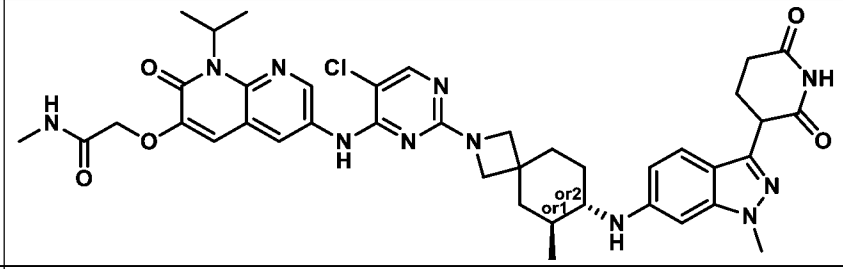
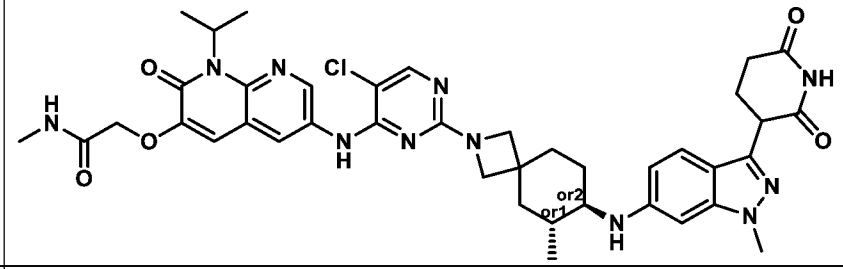
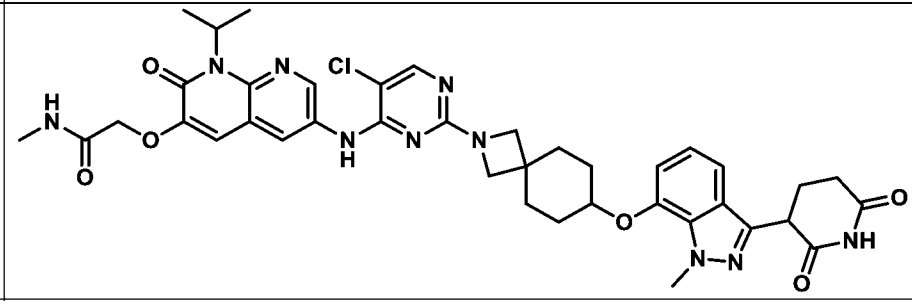
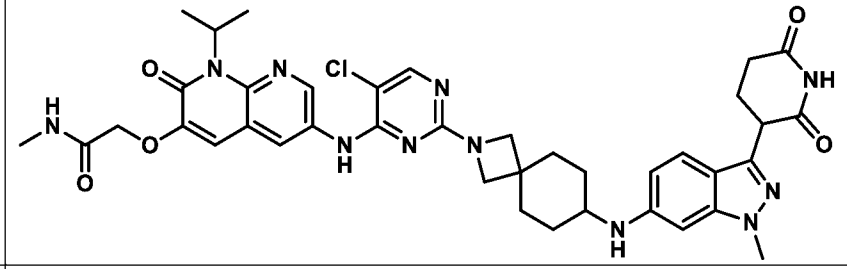
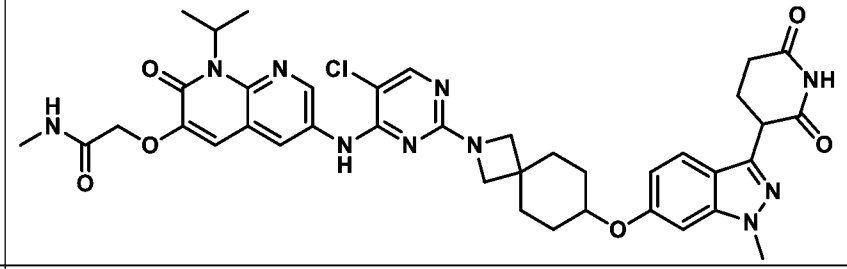
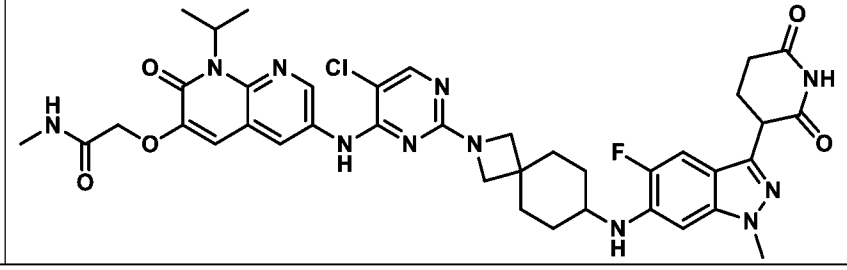
163a	
164	
165	
166	
167	
168	
168a	

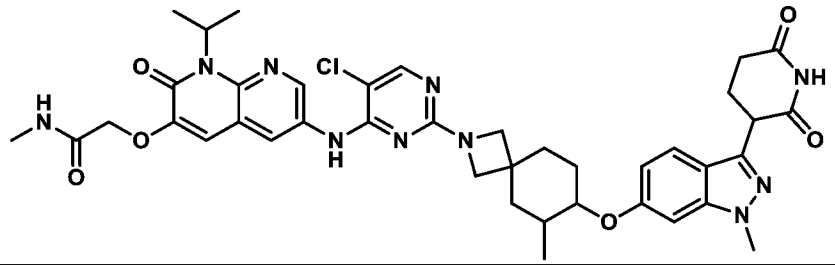
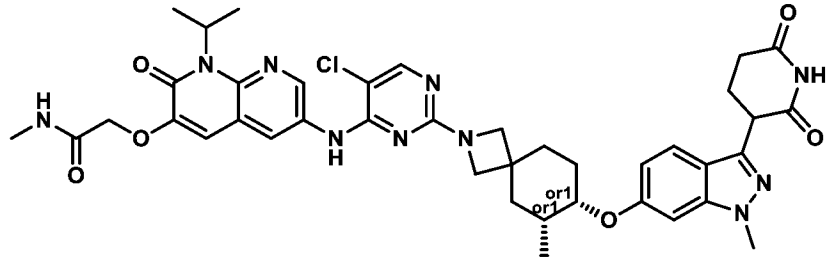
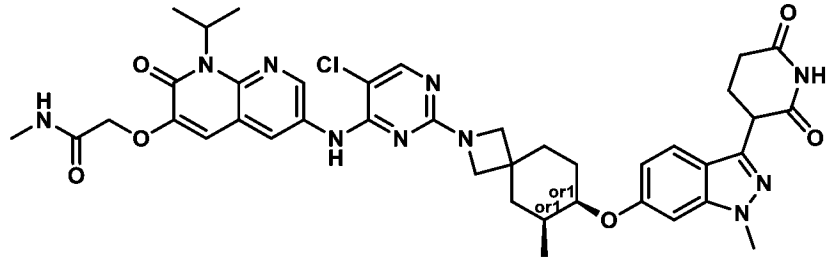
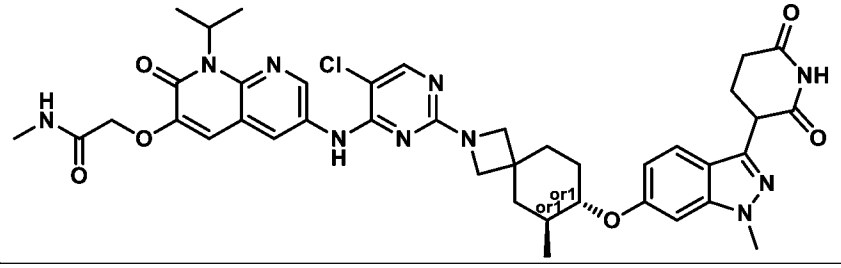
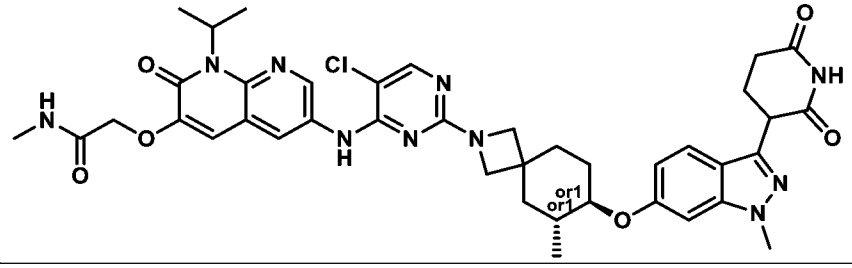
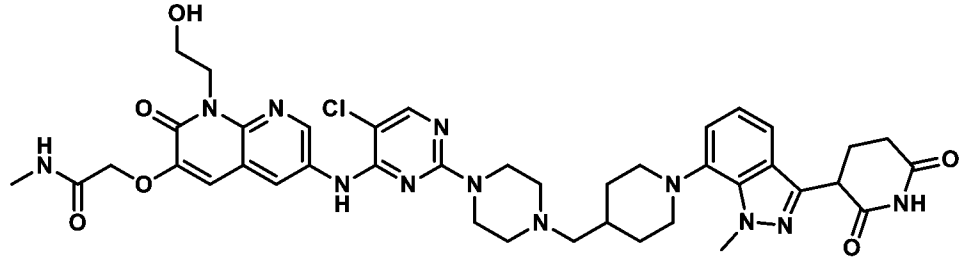
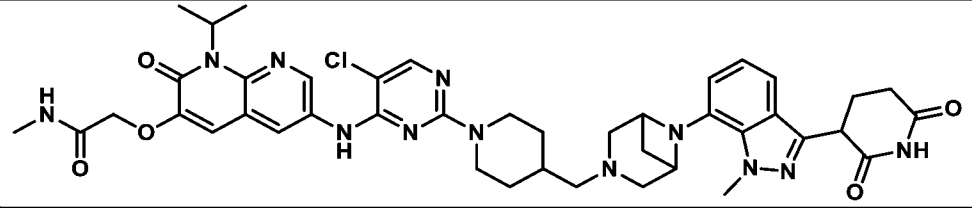
168b	
169	
169a	
169b	
170	
171	
172	
173	

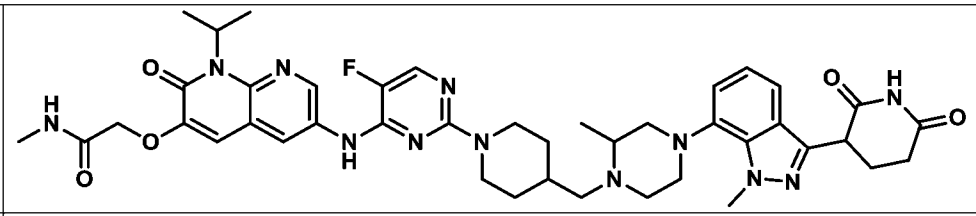
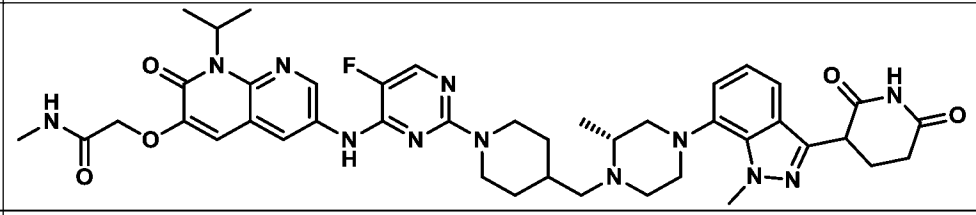
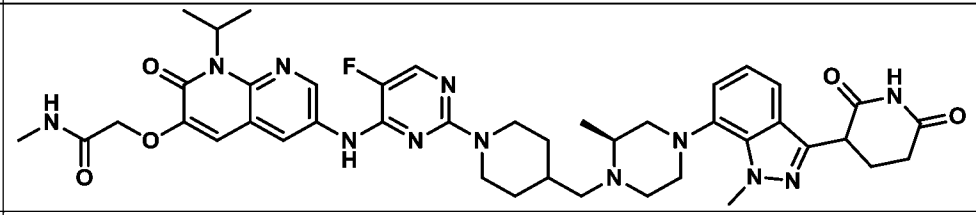
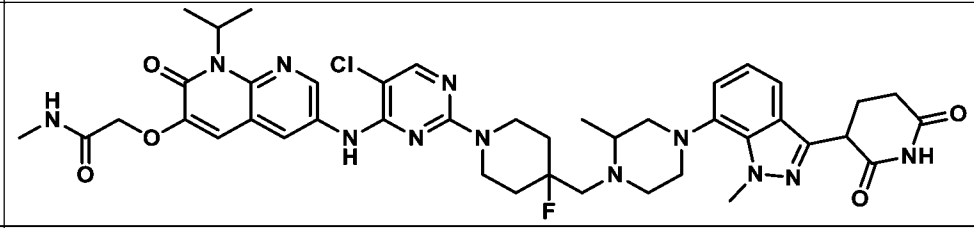
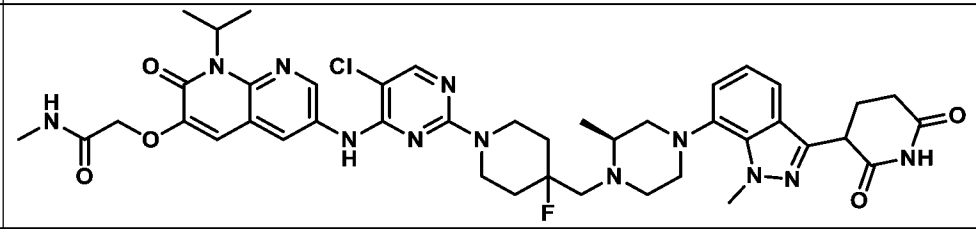
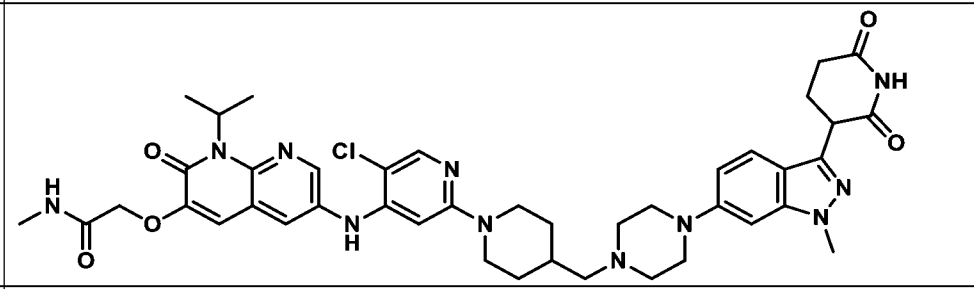
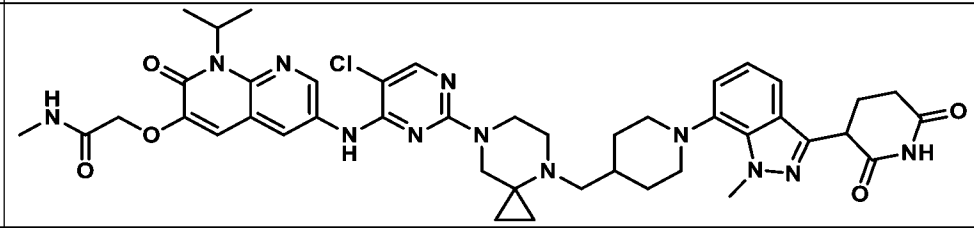
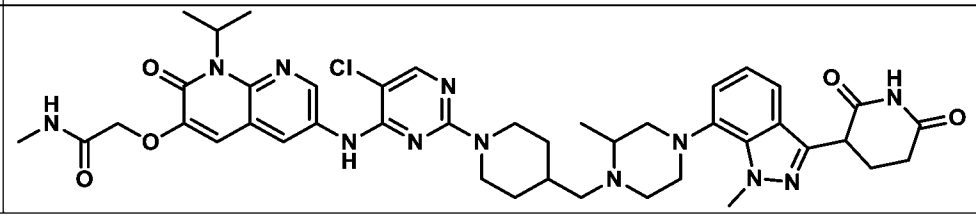
174	
174a	
174b	
175	
175a	
175b	
176	

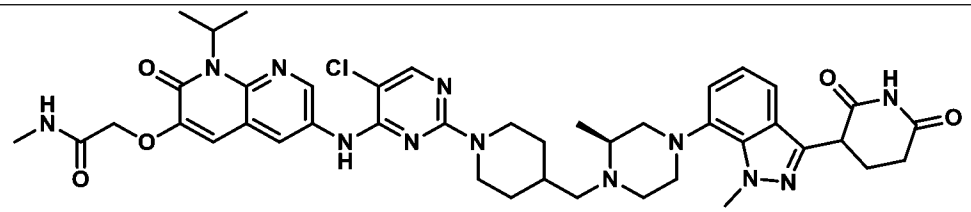
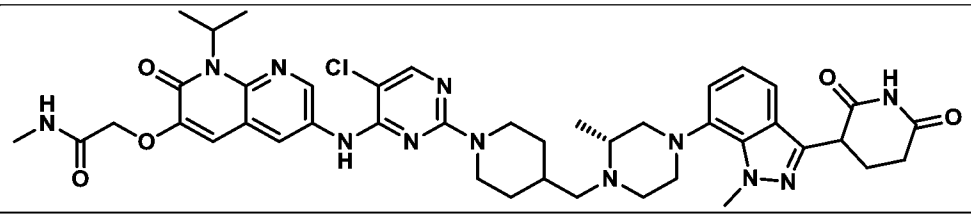
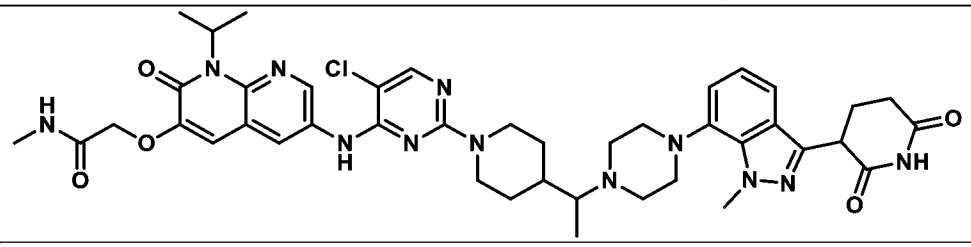
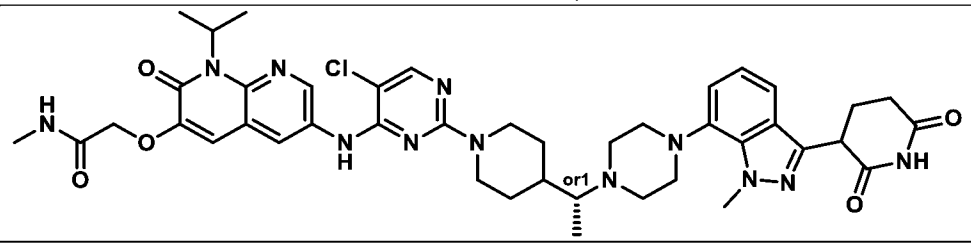
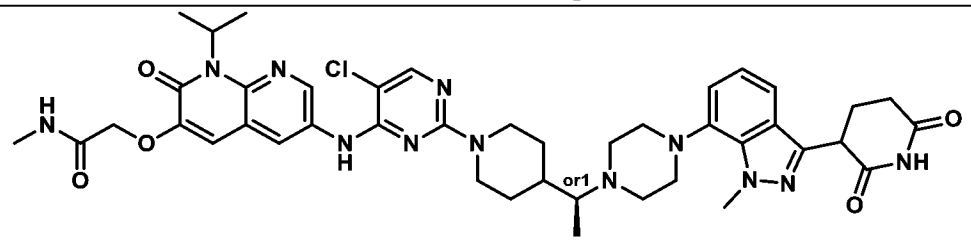
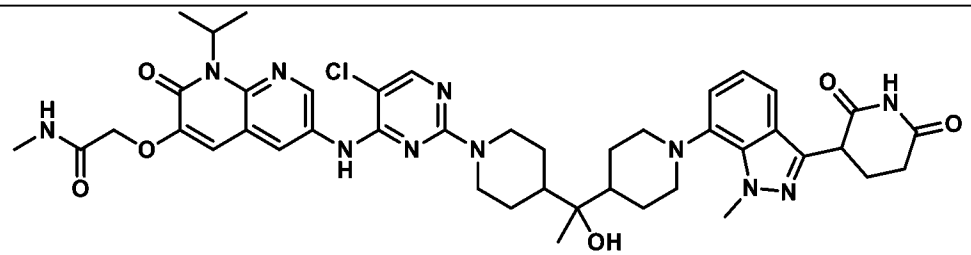
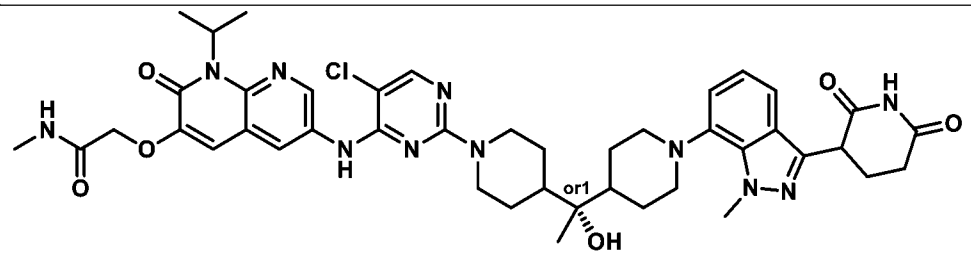
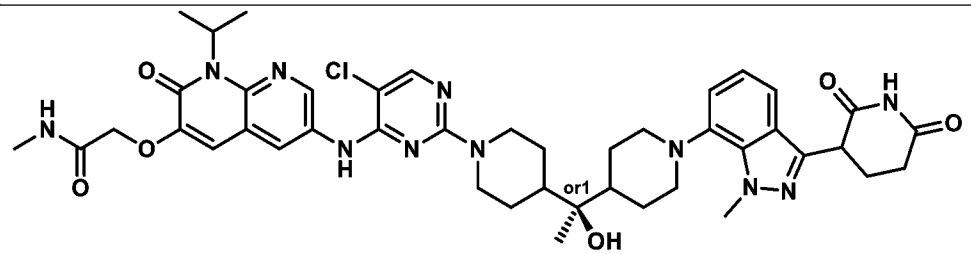
176a	
176b	
176c	
176d	
177	
177a	
177b	

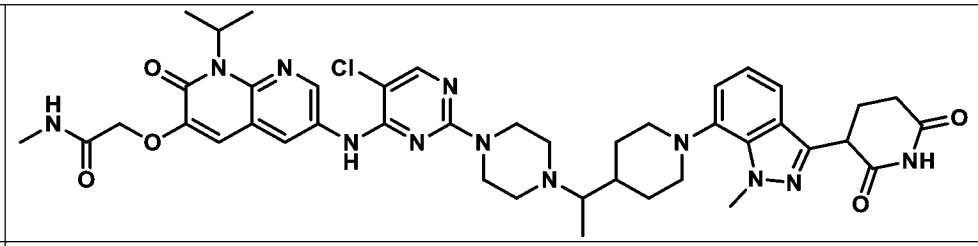
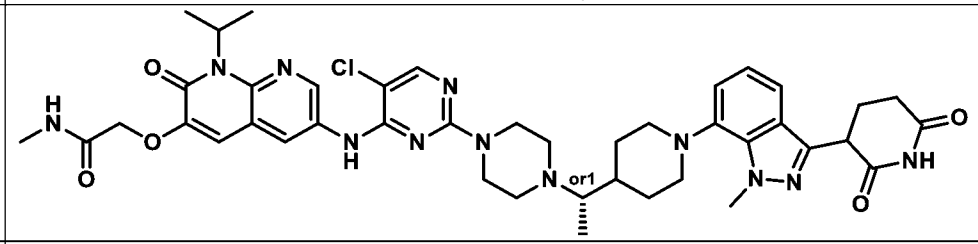
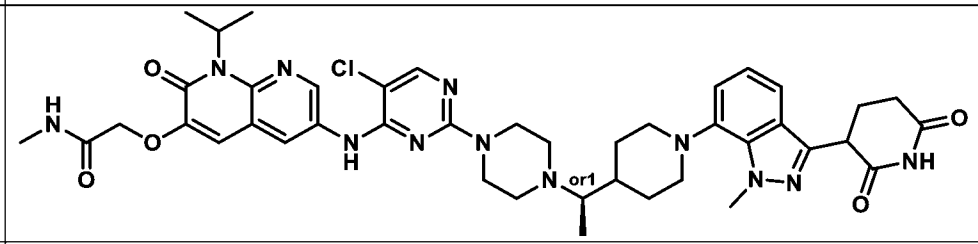
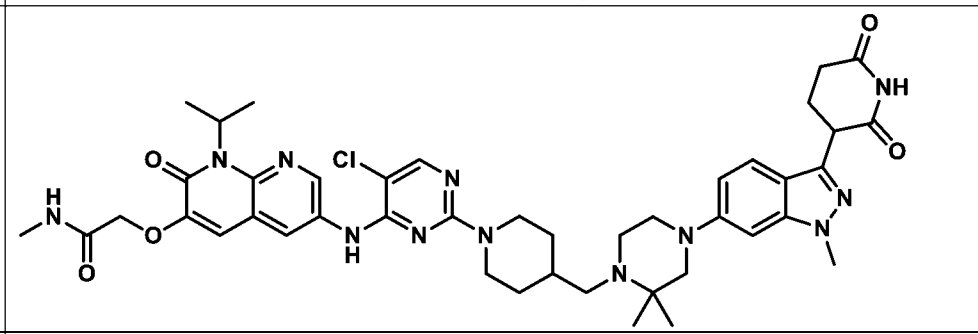
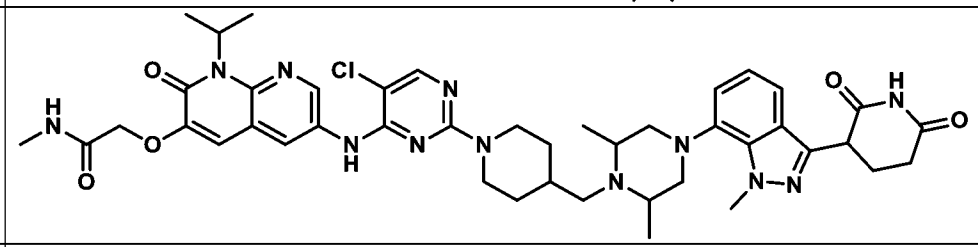
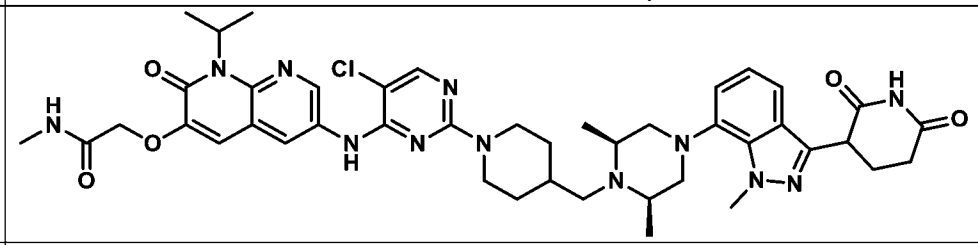
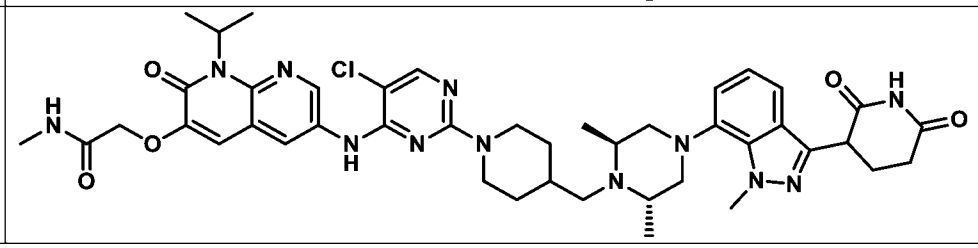
177c	
177d	
178	
179	
179a	
179b	
180	
180a	

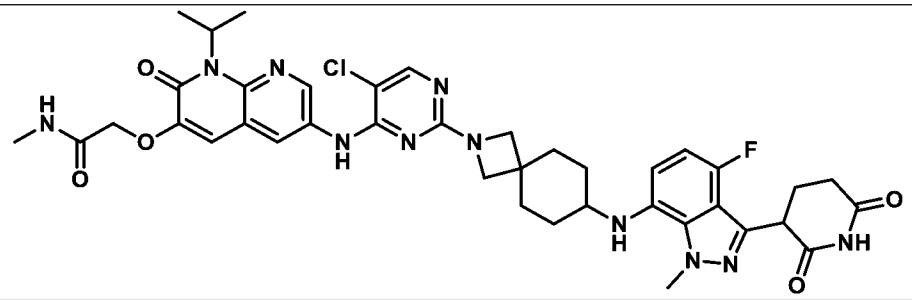
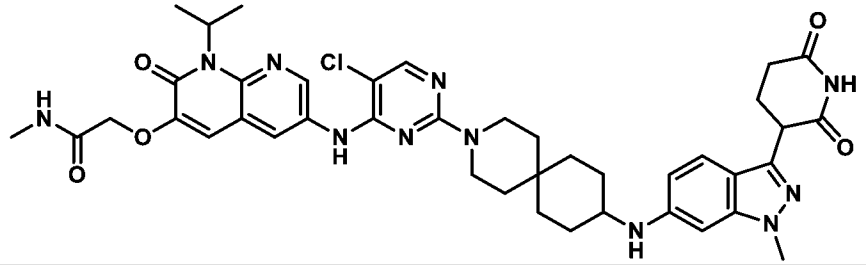
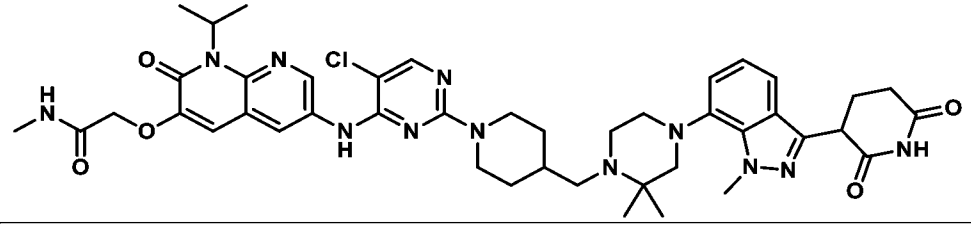
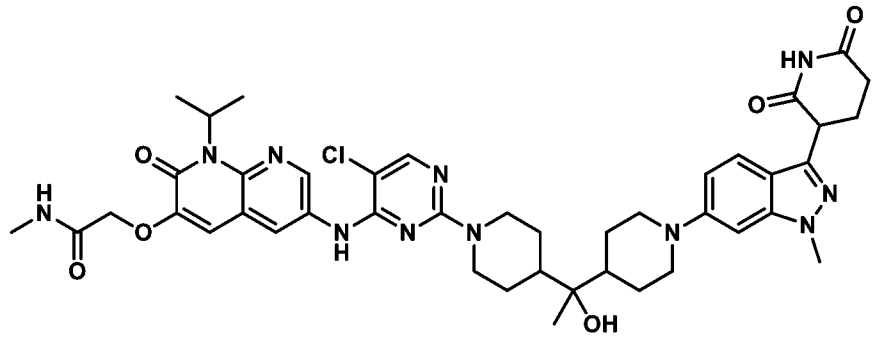
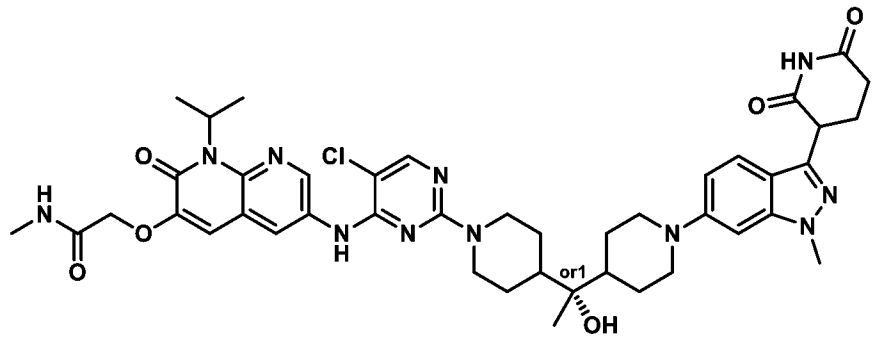
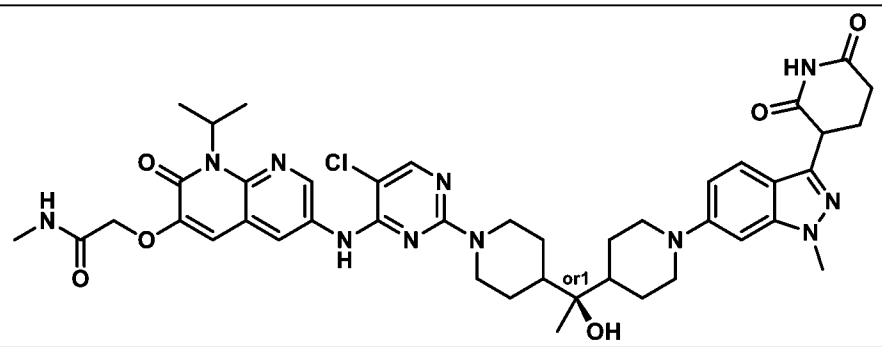
180b	
180c	
180d	
181	
182	
183	
184	

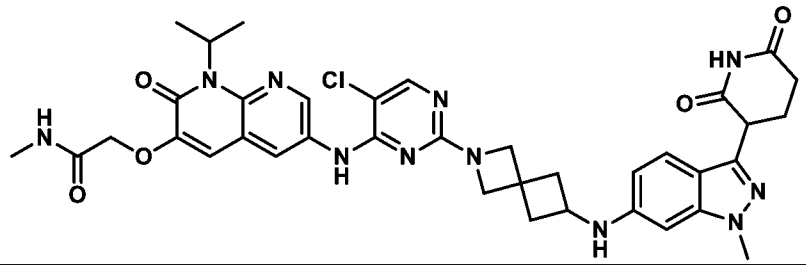
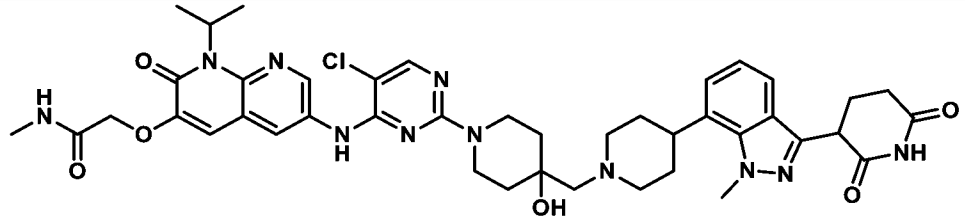
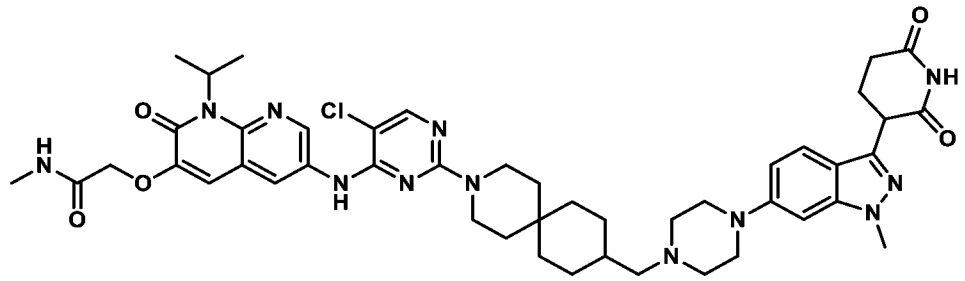
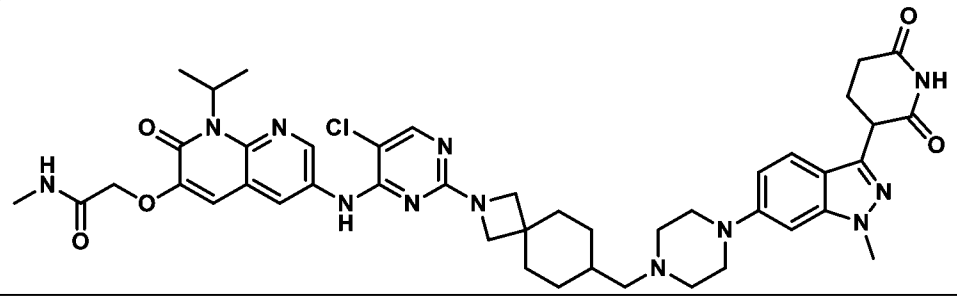
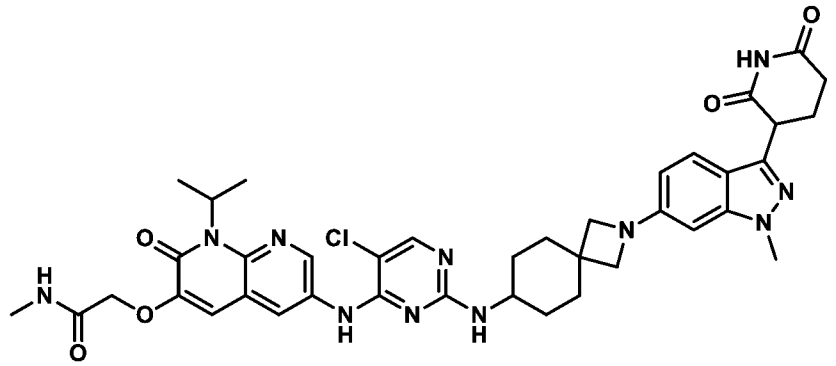
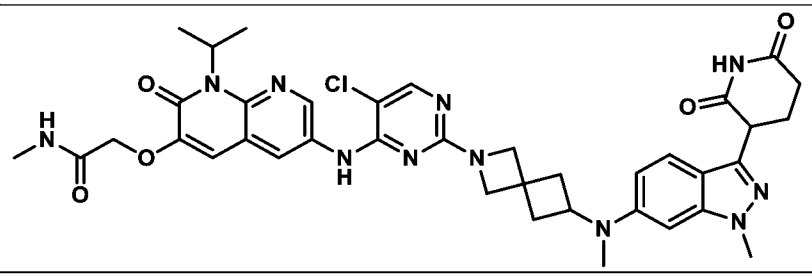
185	
185a	
185b	
185c	
185d	
186	
187	

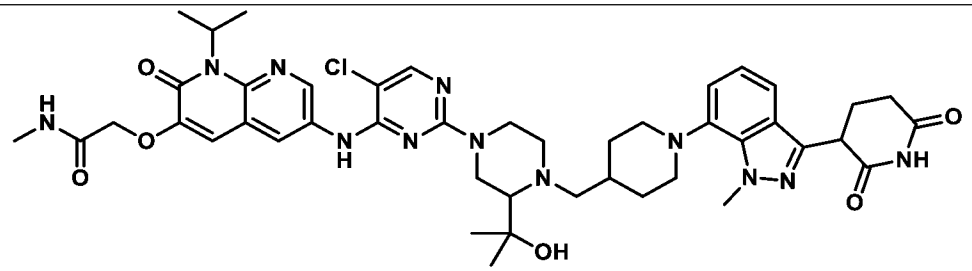
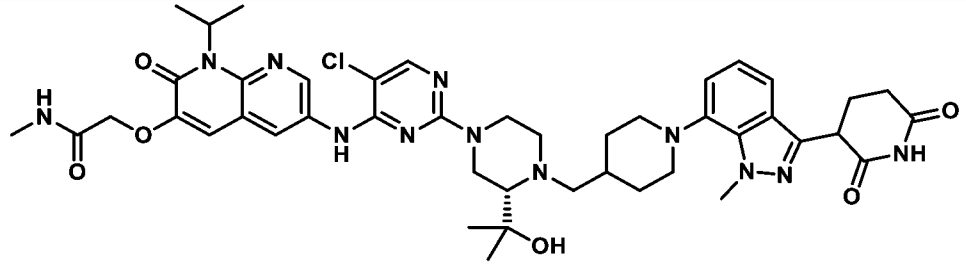
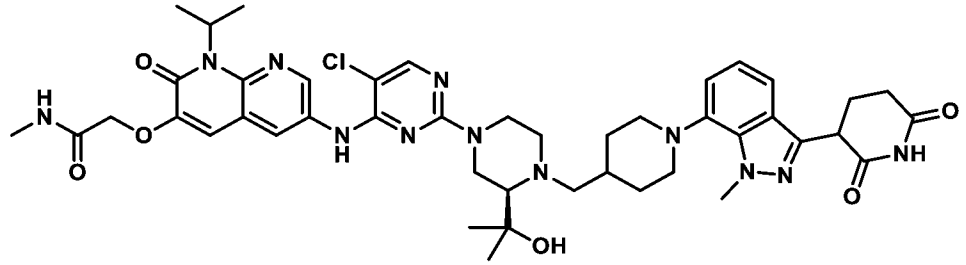
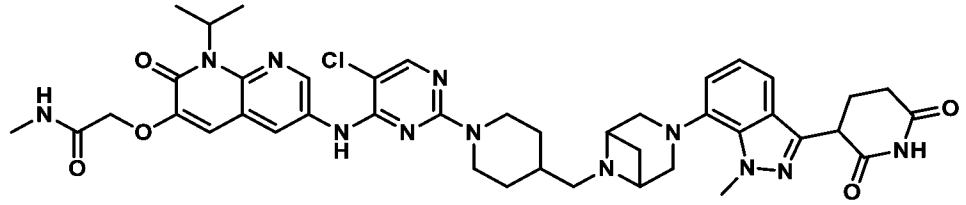
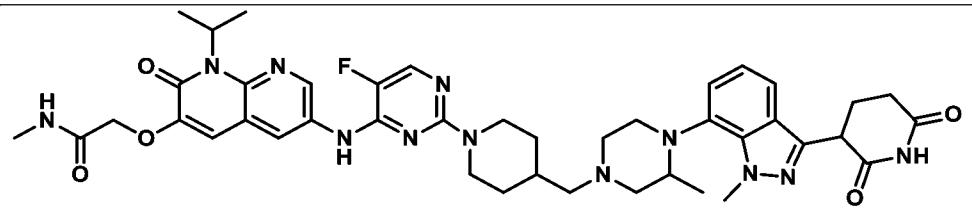
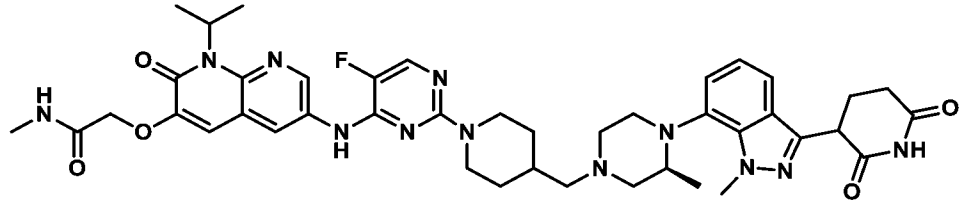
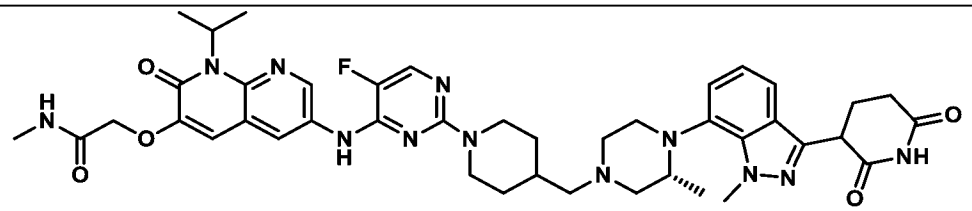
188	
188a	
188b	
189	
189a	
190	
191	
192	

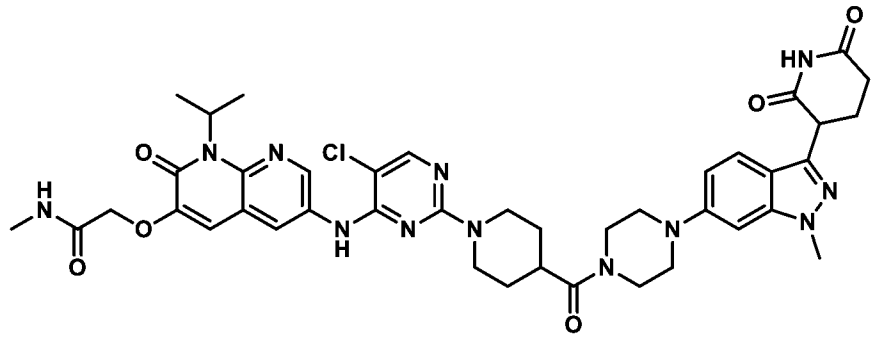
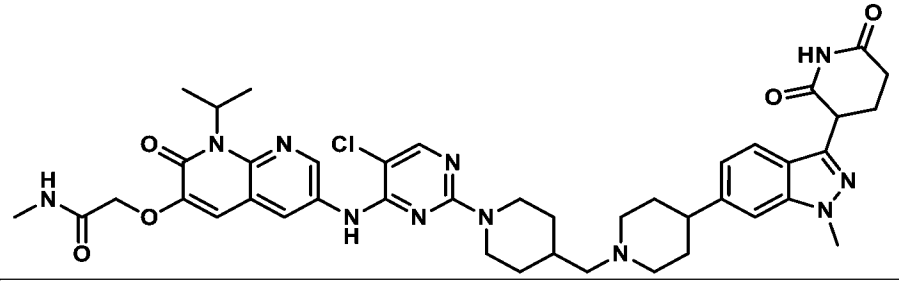
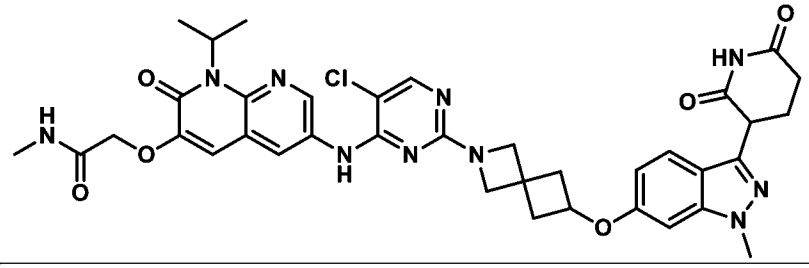
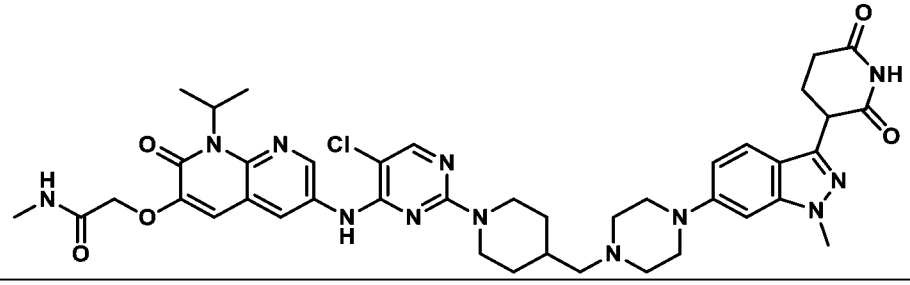
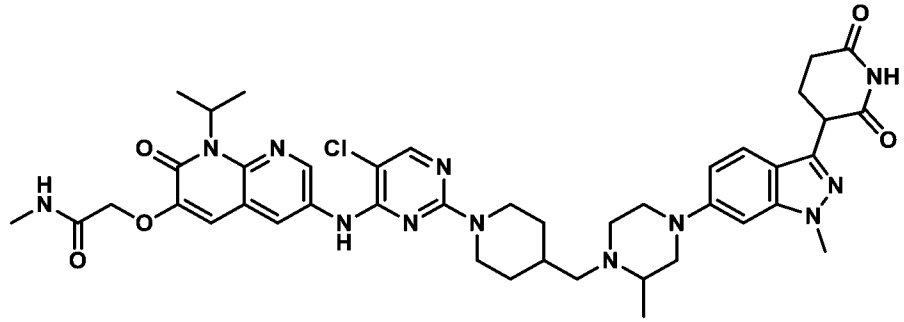
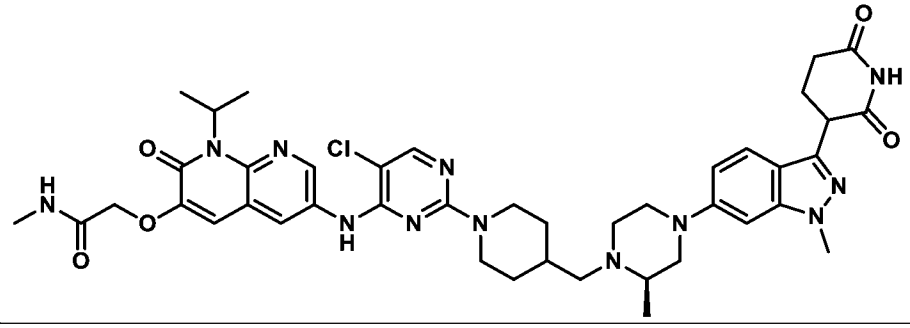
192a	
192b	
193	
193a	
193b	
194	
194a	
194b	

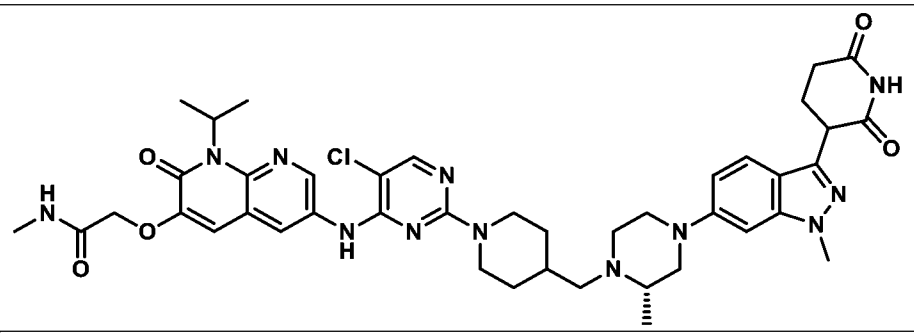
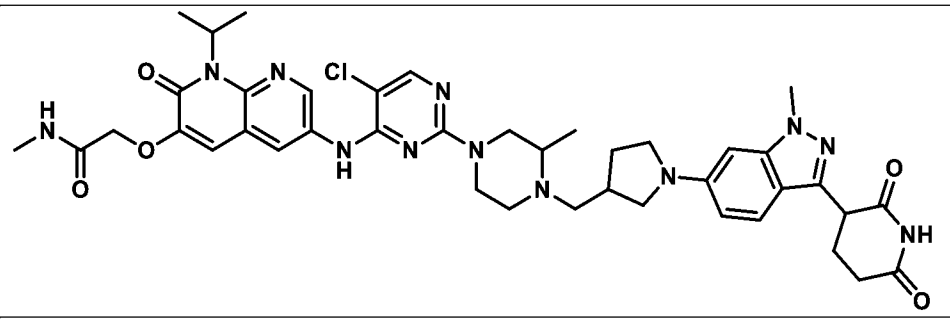
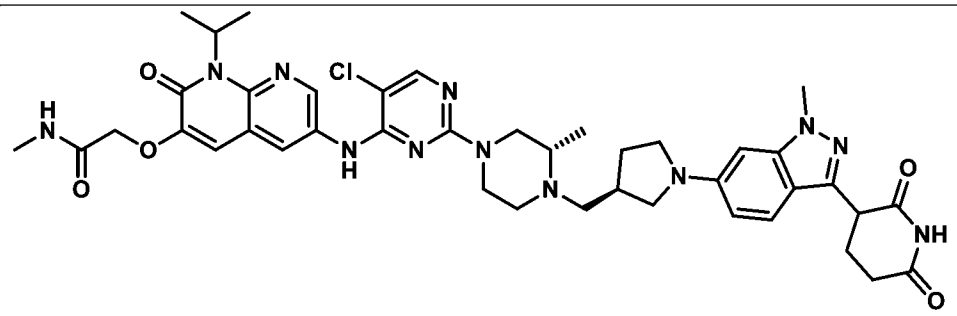
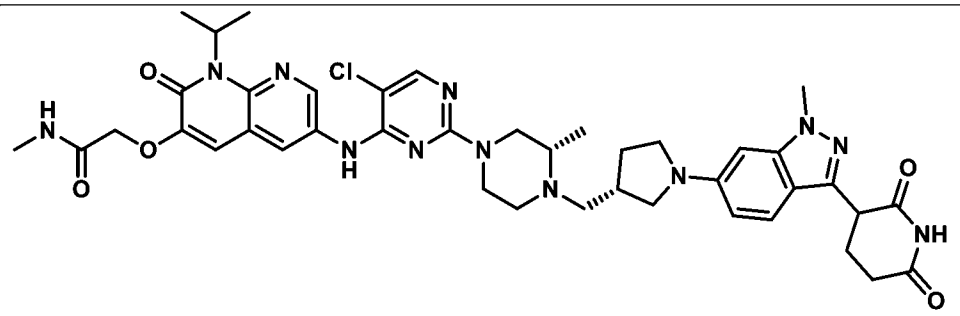
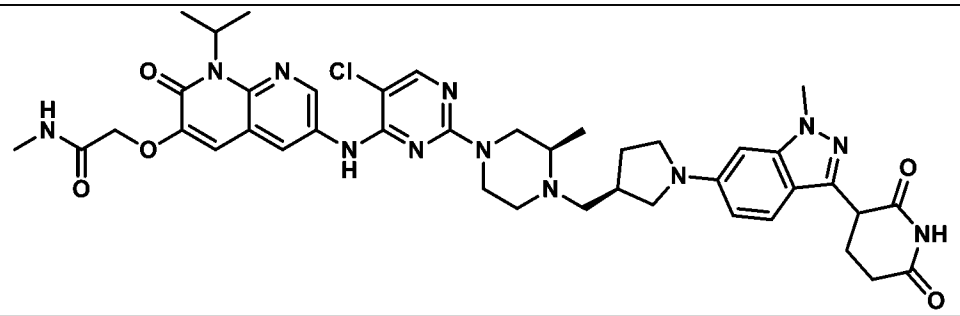
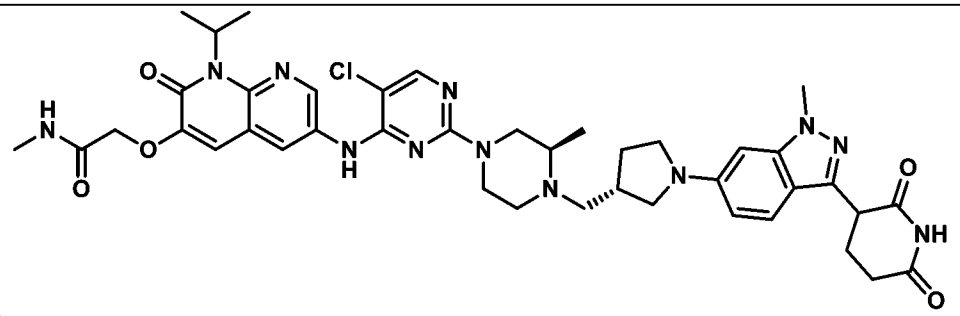
195	
195a	
195b	
196	
197	
197a	
197b	

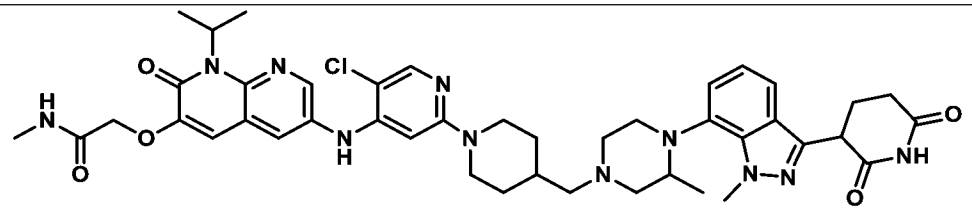
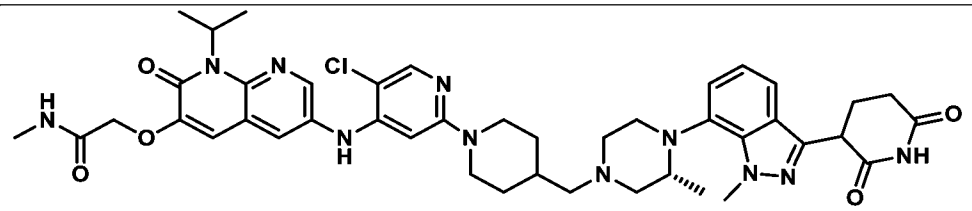
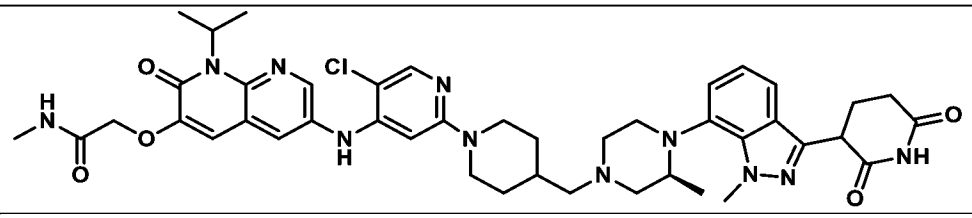
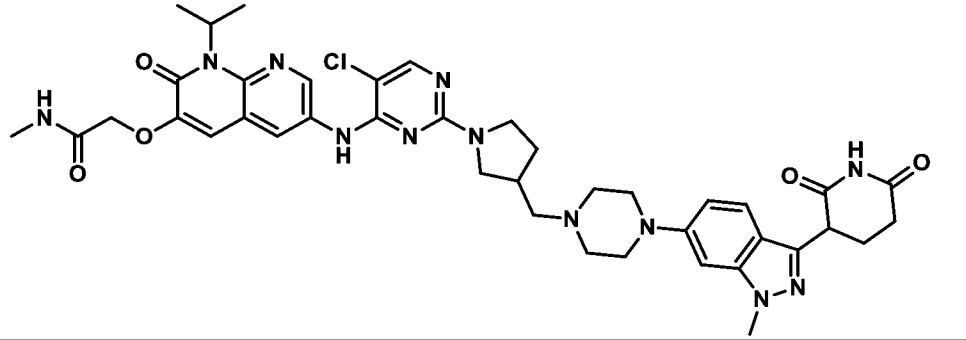
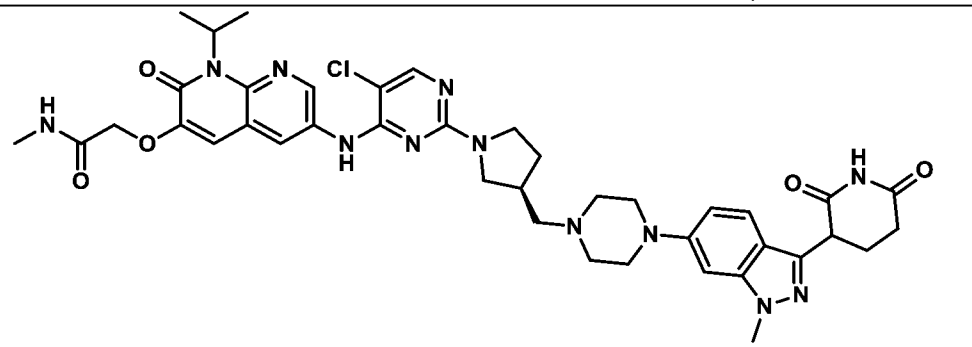
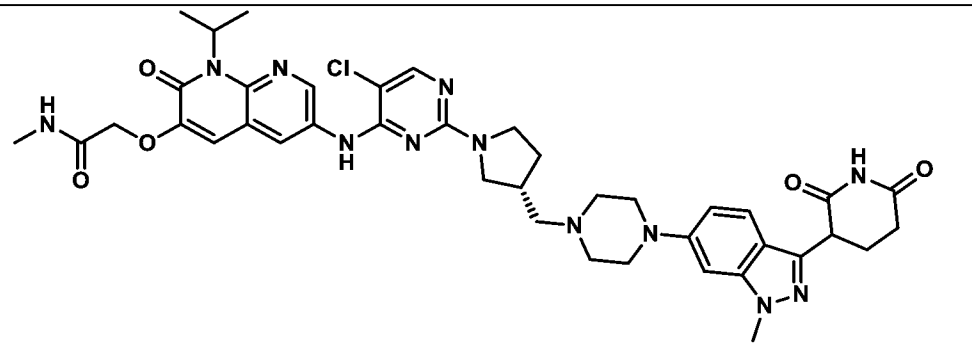
198	
199	
200	
201	
201a	
201b	

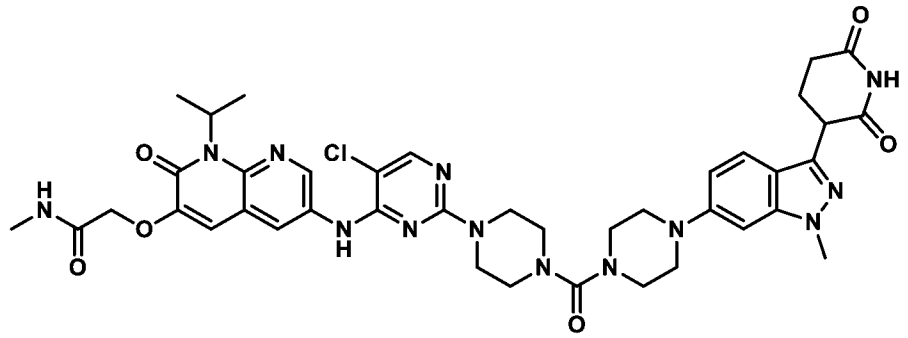
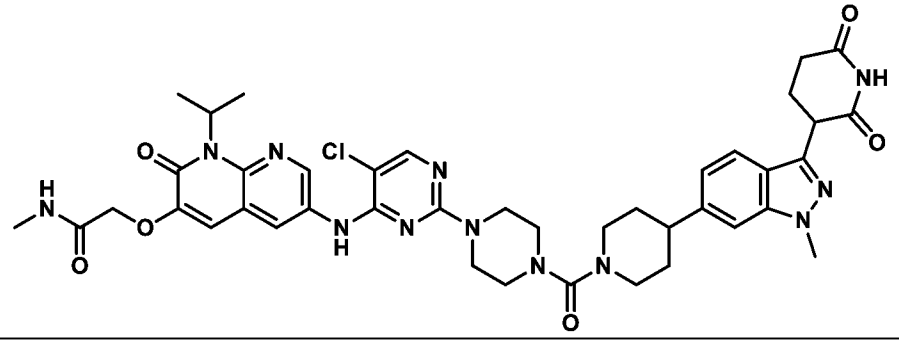
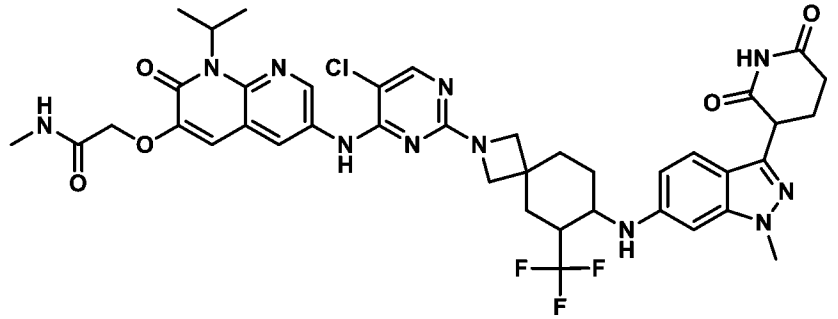
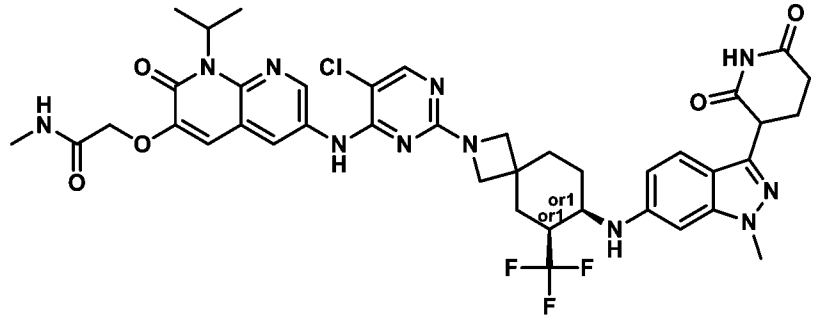
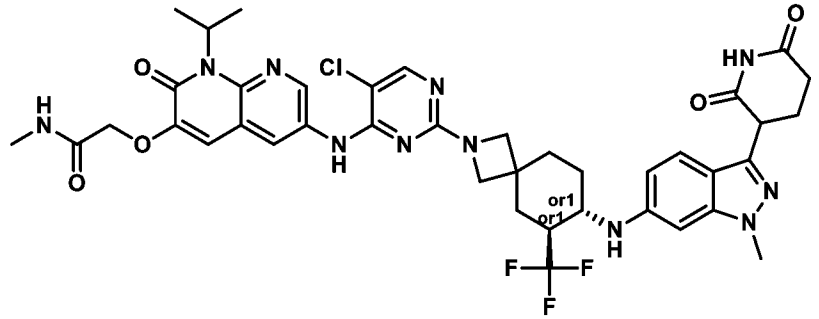
202	
203	
204	
205	
206	
207	

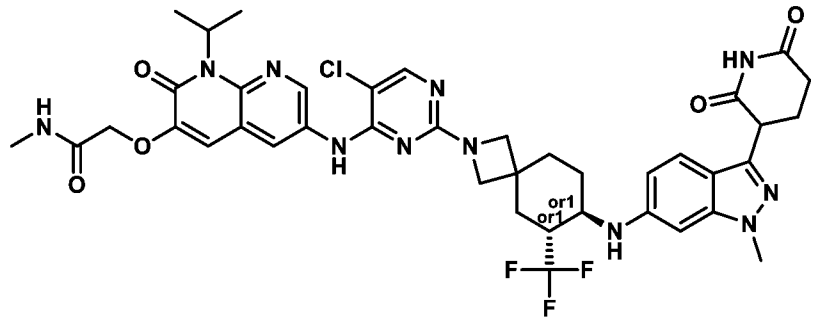
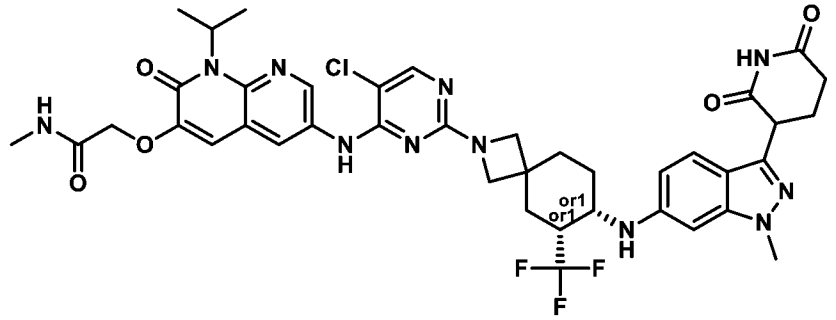
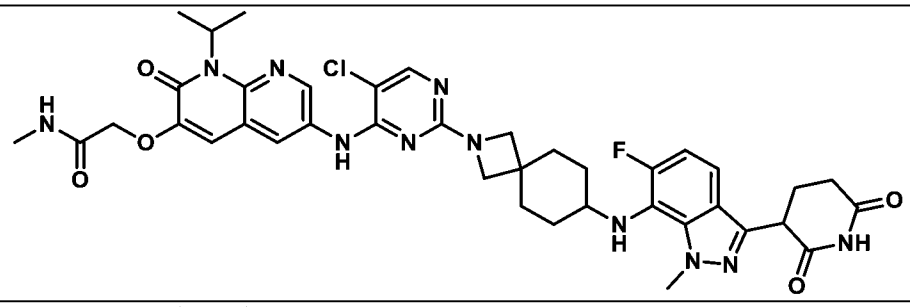
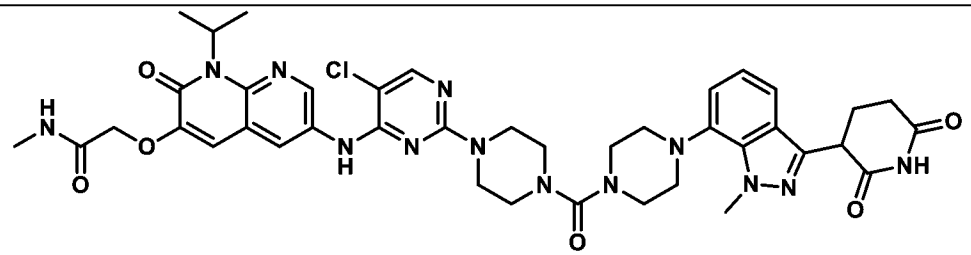
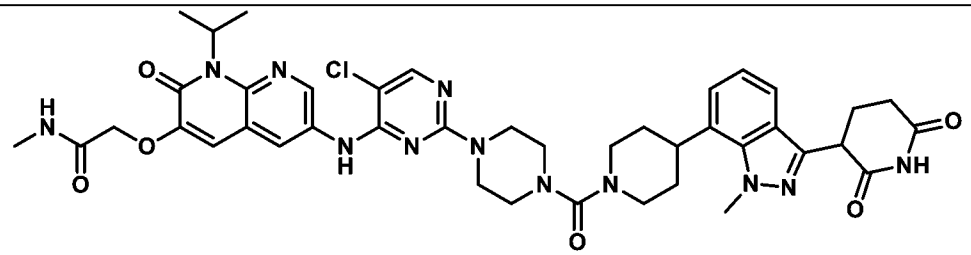
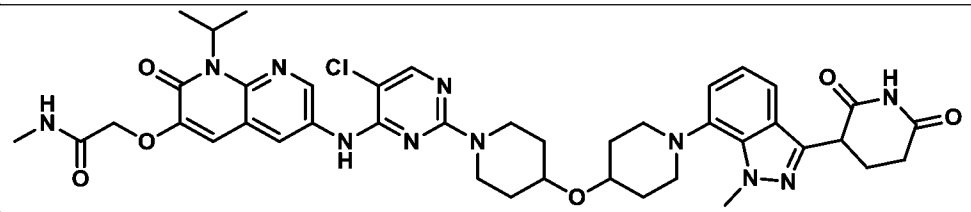
208	
208a	
208b	
209	
210	
210a	
210b	

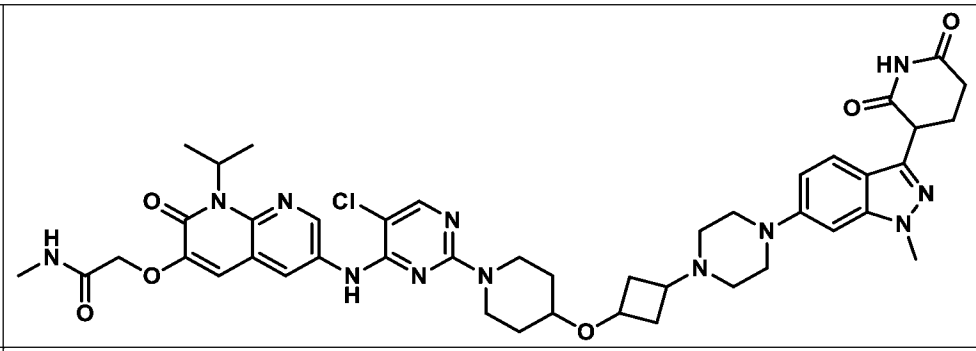
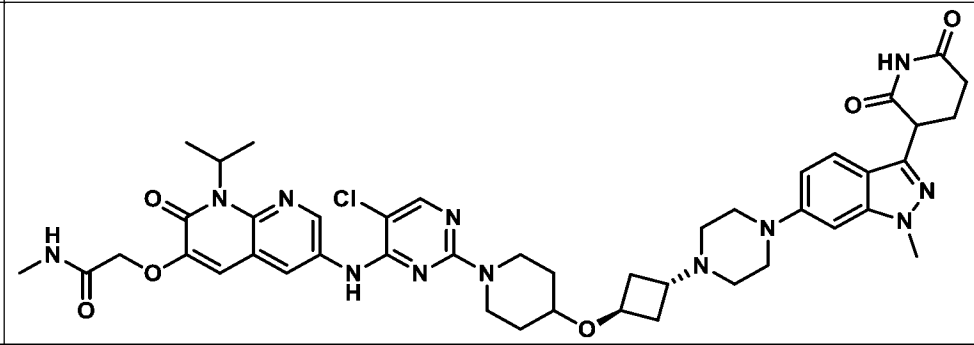
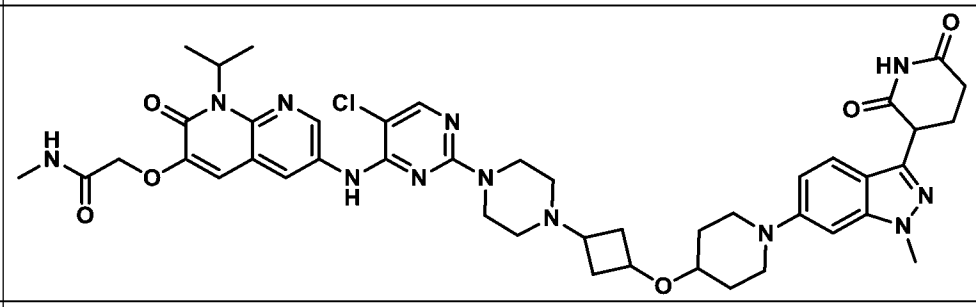
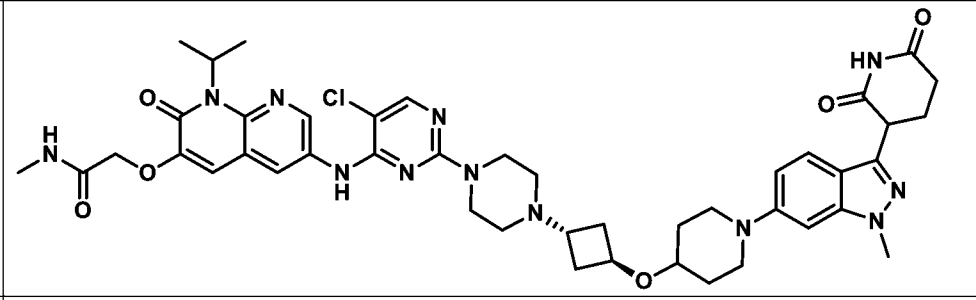
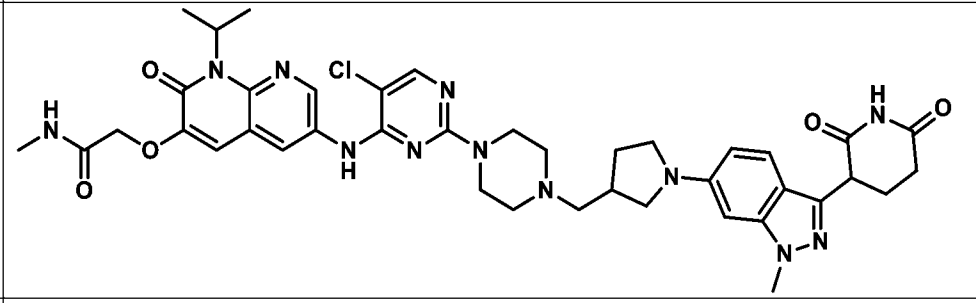
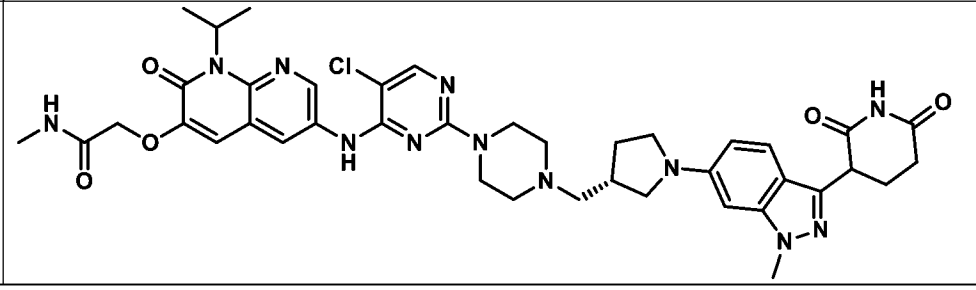
211	
212	
213	
214	
215	
215a	

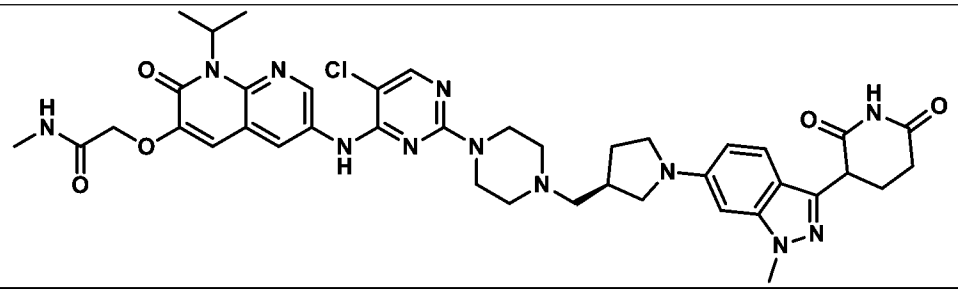
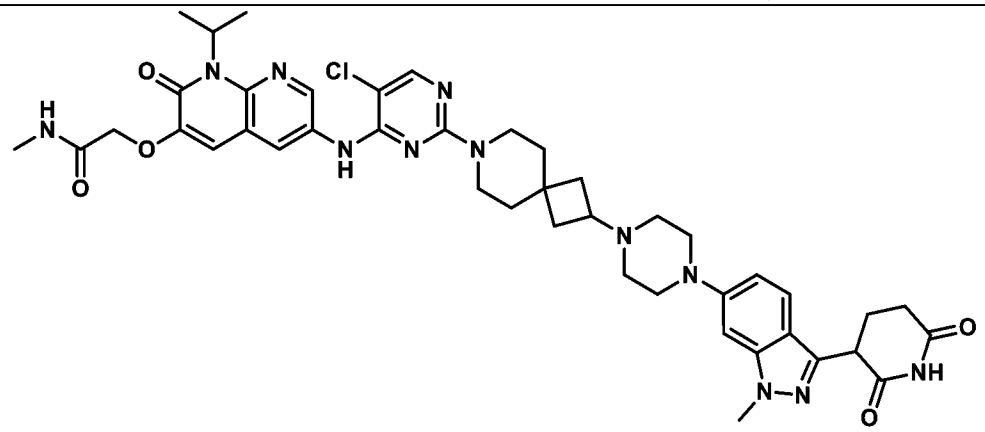
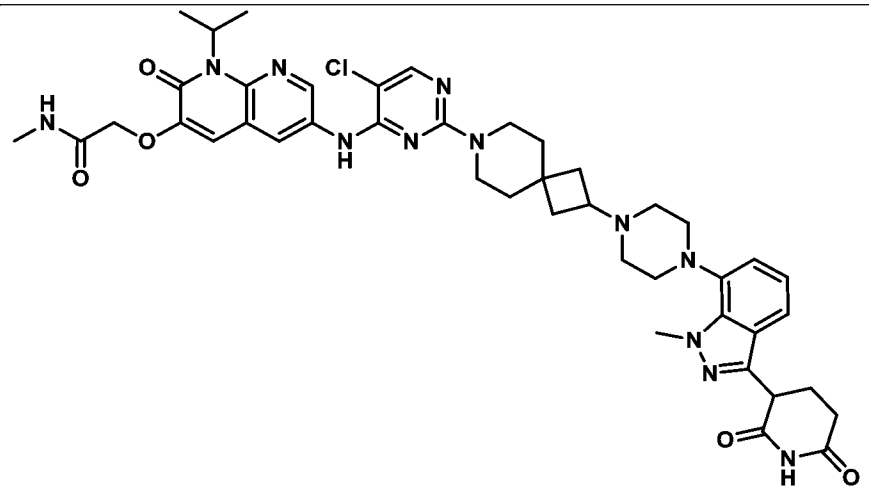
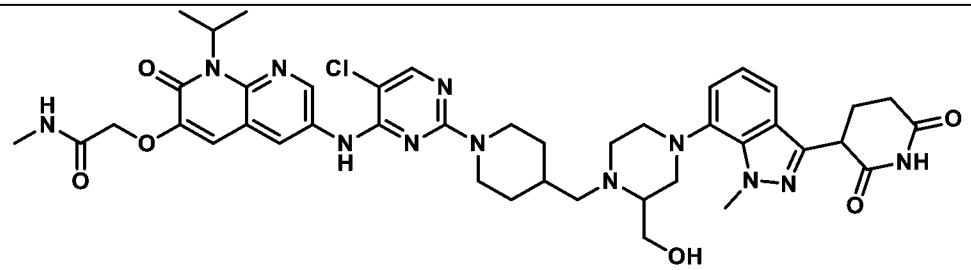
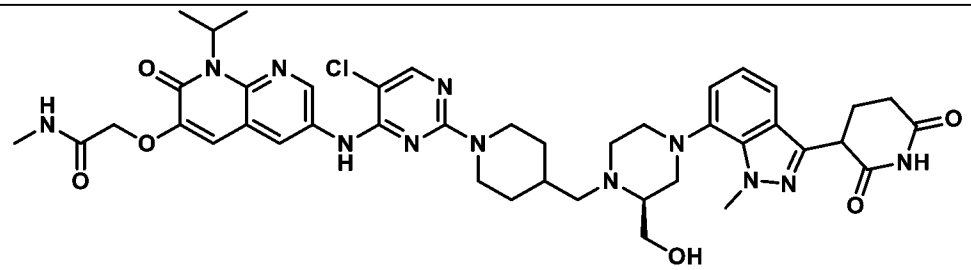
215b	
216	
216a	
216b	
216c	
216d	

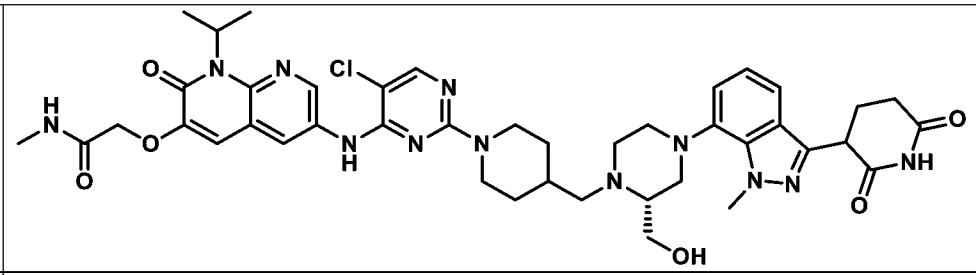
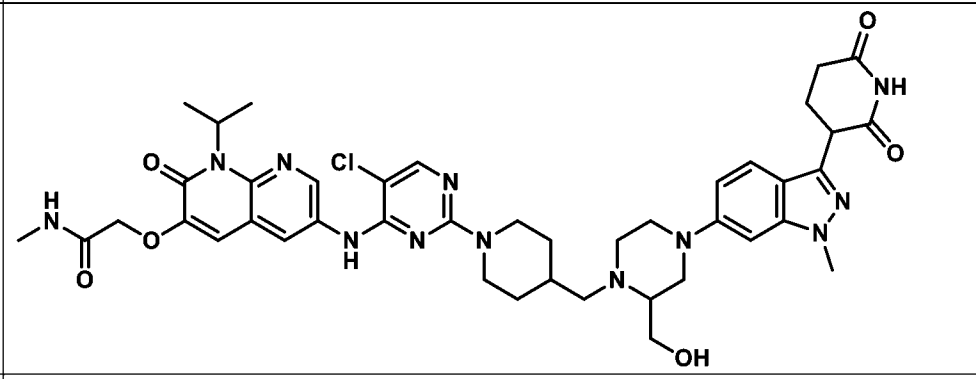
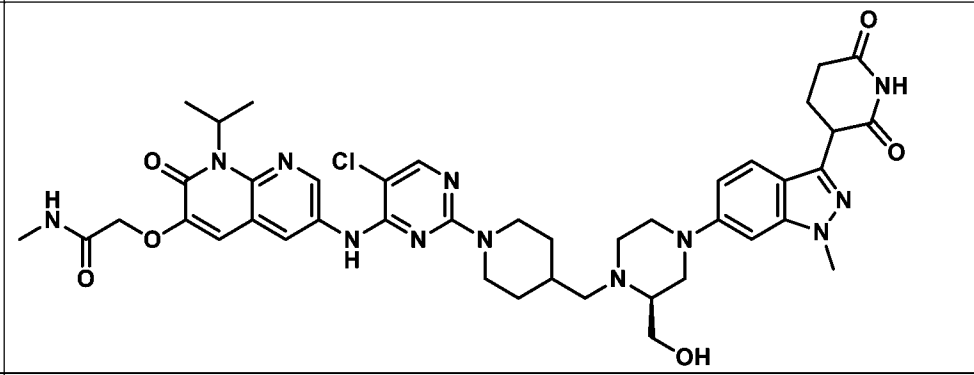
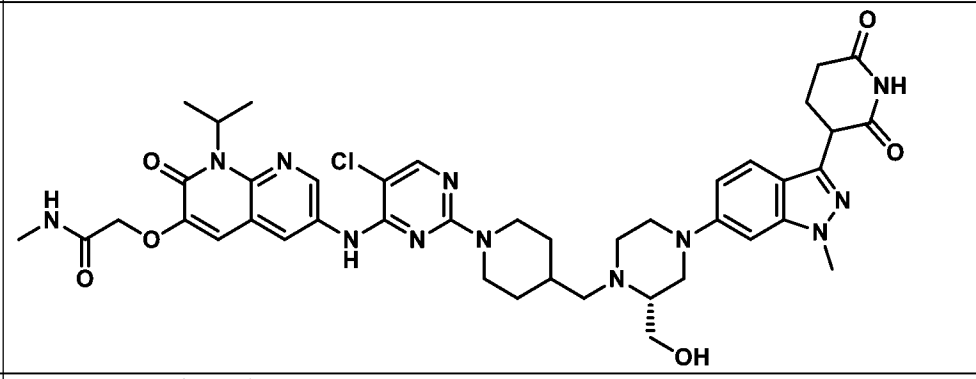
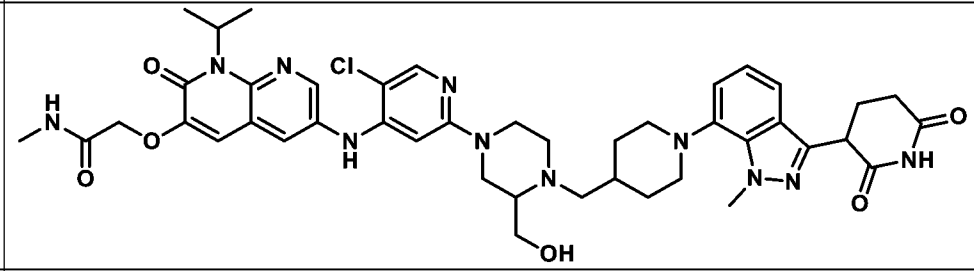
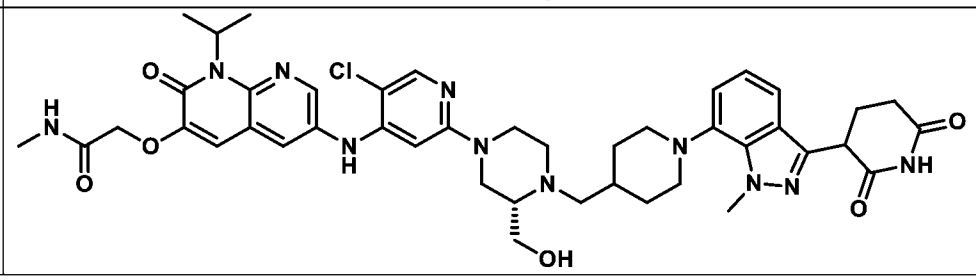
217	
217a	
217b	
218	
218a	
218b	

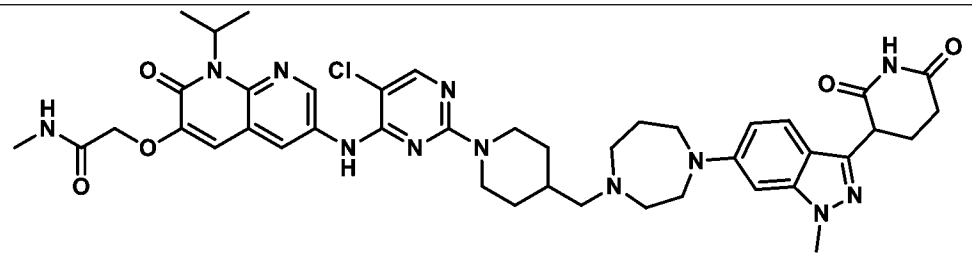
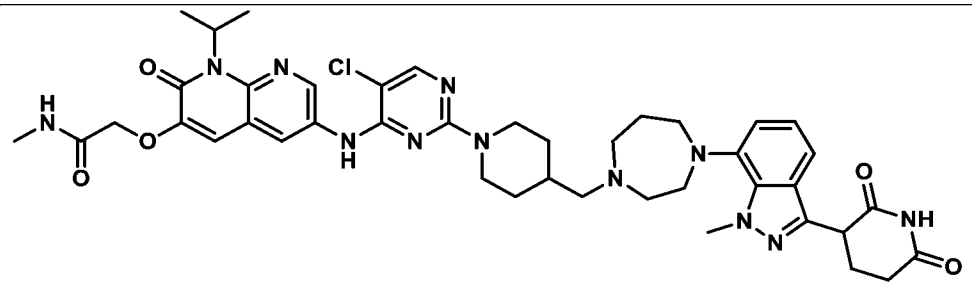
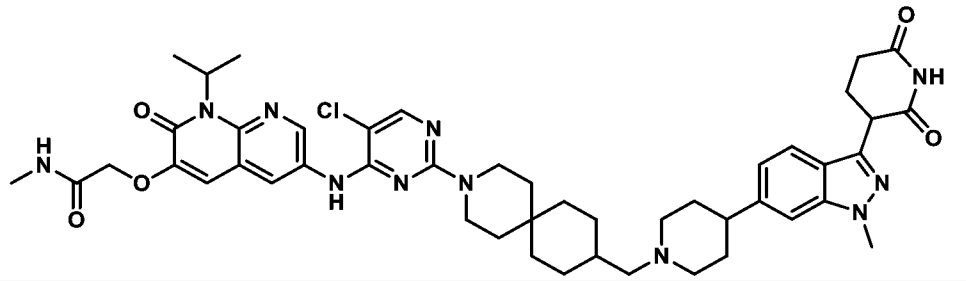
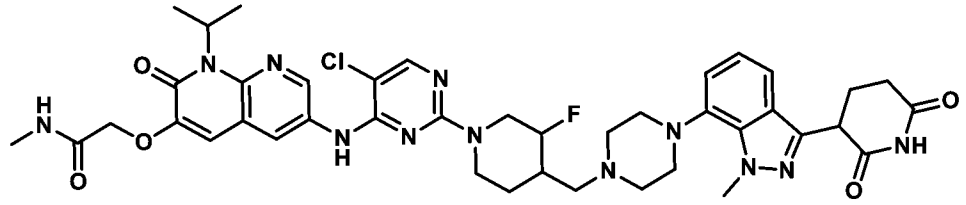
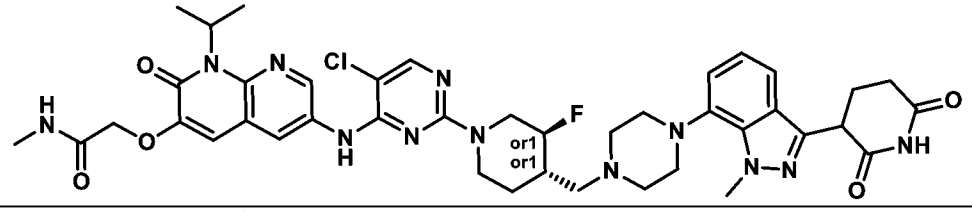
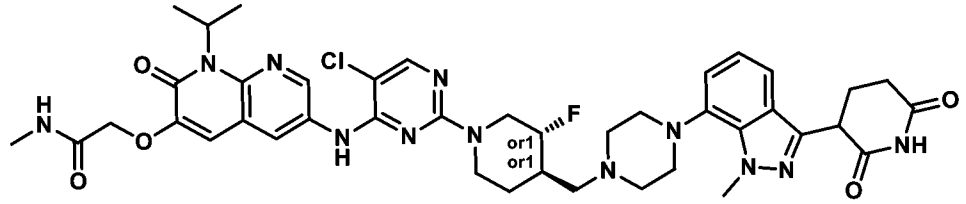
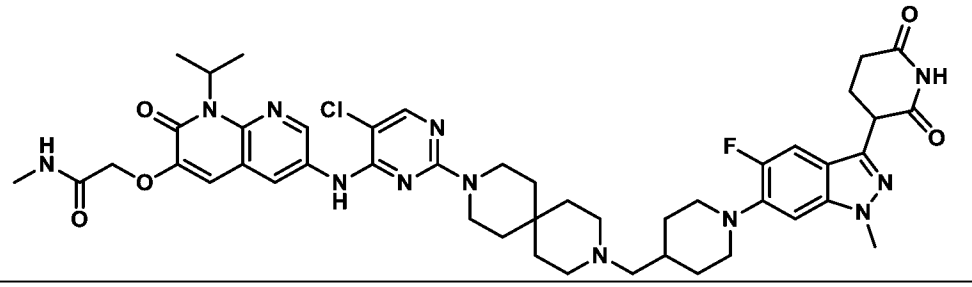
219	
220	
221	
221a	
221b	

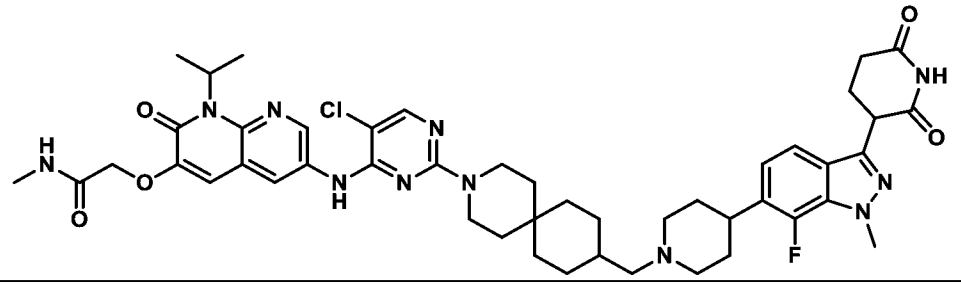
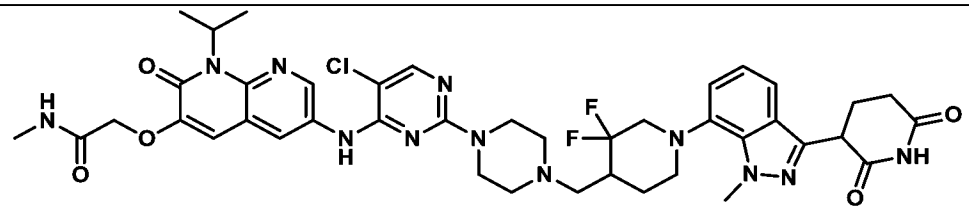
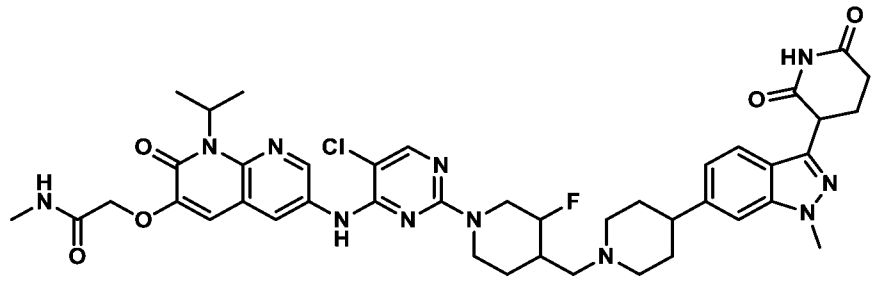
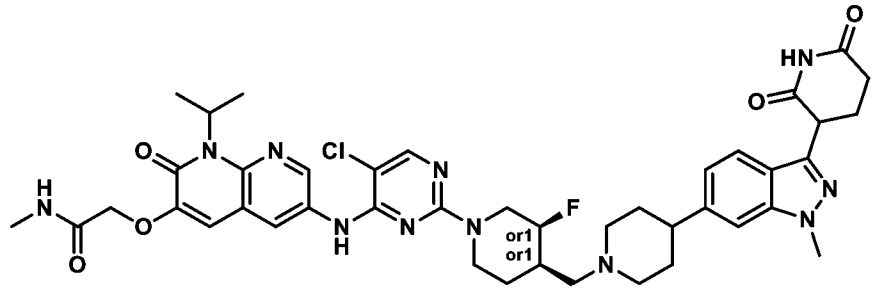
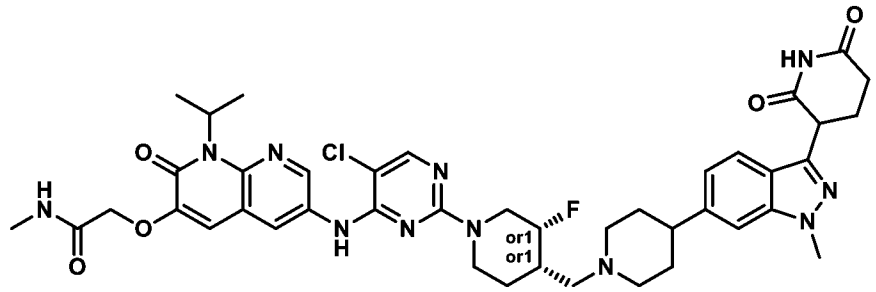
221c	
221d	
222	
223	
224	
225	

226	
226a	
227	
227a	
228	
228a	

228b	
229	
230	
231	
231a	

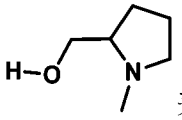
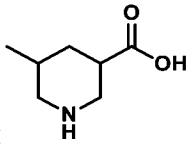
231b	
232	
232a	
232b	
233	
233a	

235	
236	
237	
238	
238a	
238b	
239	

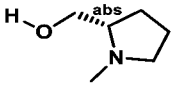
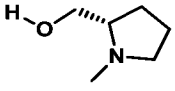
240	
241	
242	
242a	
242b	

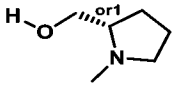
【0128】　在**表 C1** 之某些化合物中，一或多個立體異構源中心用「V3000 增強立體化學符號」表示(參見：support.collaborativedrug.com/hc/en-us/articles/360020872171-Advanced-Stereochemistry-Registration-Atropisomers-Mixtures-Unknowns-and-Non-Tetrahedral-Chirality, 2022 年 12 月 23 日訪問，及 Accelrys Chemical Representation Guide, Accelrys Software Inc., 2014，各自以全文引用之方式併入本文中)。使用此立體化學符號，某些立體異構源中心用「*abs*」、「*&x*」或「*orx*」表示，其中 x 為整數(例如，1 或 2)。為避免疑義，**表 C1** 中之立體化學

符號具有以下含義：

(1) 當立體異構源中心(例如，立體異構源碳)在結構式中用「平」鍵描繪(亦即，立體異構源中心處無一化學鍵用楔形或短劃描繪)時，該等立體異構源中心中之每一者可獨立地採用(***R***)或(***S***)構型。舉例而言，結構  表示(***S***)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇、(***R***)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇或其混合物。作為另一個非限制性實例，結構  表示：(***3S***,***5S***)-5-甲基哌啶-3-甲酸；(***3R***,***5S***)-5-甲基哌啶-3-甲酸；(***3S***,***5R***)-5-甲基哌啶-3-甲酸；(***3R***,***5R***)-5-甲基哌啶-3-甲酸；或其混合物。

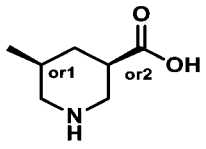
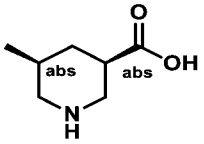
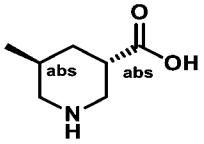
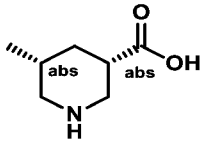
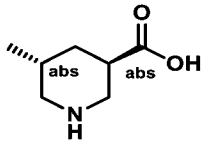
【0129】 當立體異構源中心或複數個立體異構源中心用楔形及短劃描繪時，使用以下符號：

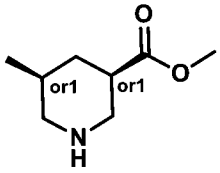
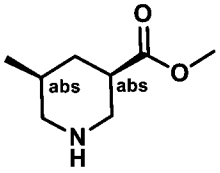
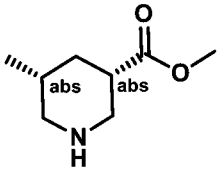
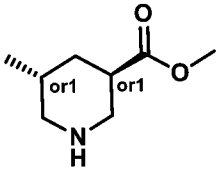
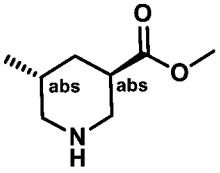
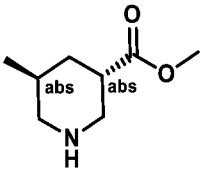
(2) 當立體異構源中心用「*abs*」表示時或當立體異構源中心不用增強立體化學符號(例如，「*abs*」、「*&x*」或「*orx*」)表示時，立體異構源中心具有如結構式所描繪之絕對構型。舉例而言，結構  及  兩者均係指(***S***)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇。

(3) 當立體異構源中心在結構式中用「*orx*」表示時，已解析立體異構源中心，但尚未確定立體異構源中心處之構型。舉例而言，結構  係指選自由(***S***)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇及(***R***)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇組成之群的一種立體異構物。

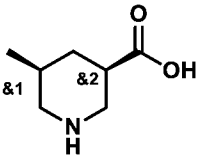
(4) 當兩個或更多個立體異構源中心在結構式中用「*orx*」表示時，已解析此等立體異構源中心中之每一者，但尚未確定該等立體異構源中心處之構型。具體而言：

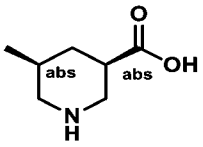
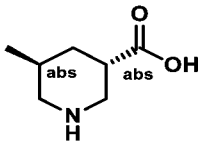
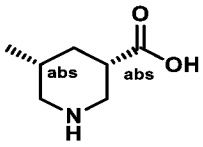
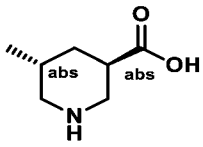
a. 對於在結構式中用「*orx*」表示之任何立體異構源中心對，當符號中之數字部分不同(例如，兩個立體異構源中心分別用「*or1*」及「*or2*」表示)時，各立體異

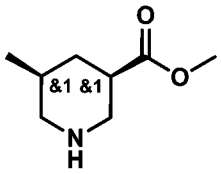
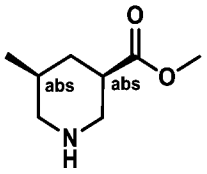
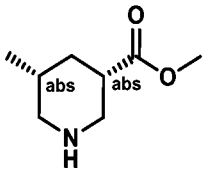
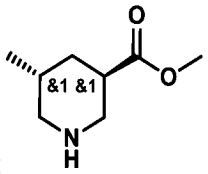
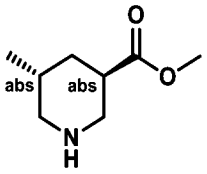
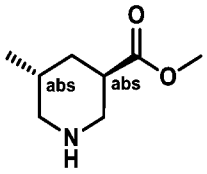
構源中心獨立地根據**(3)**所定義(參見上文)。舉例而言，結構  係指由以下組成之群的一種立體異構物：  、  、  及  。

b. 對於在結構式中用「*orx*」表示之任何立體異構源中心對，當符號中之數字部分相同(例如，兩個立體異構源中心各自用「*or1*」表示)時，結構式係指在如結構式中所描繪之此等立體異構源中心處具有相對立體化學之一種立體異構物，但尚未確定此等立體異構源中心之絕對構型。舉例而言，結構  係指兩種「*syn*」立體異構物之一：  或  。作為另一個實例，結構  係指「*anti*」立體異構物之一：  或  。

(5) 當兩個或更多個立體異構源中心在結構式中用「*&x*」表示時，結構式係指在該等立體異構源中心處之構型不同的立體異構物混合物。具體而言：

a. 對於在結構式中用「*&x*」表示之任何立體異構源中心對，當符號中之數字部分不同(例如，兩個立體異構源中心分別用「*&1*」及「*&2*」表示)時，結構式係指在此兩個立體異構源中心處之立體異構物混合物，其中在各立體異構源中心處之構型可彼此獨立地變化。舉例而言，結構  係指以下四種立體異構

物之混合物：、、及。

b. 對於在結構式中用「*&x*」表示之任何立體異構源中心對，當符號中之數字部分相同(例如，兩個立體異構源中心各自用「*&1*」表示)時，結構式係指在此兩個或更多個立體異構源中心處之立體異構物混合物，其中相對構型如結構式中所描繪。舉例而言，結構係指以下「*syn*」立體異構物之混合物：及。作為另一個實例，結構係指以下「*anti*」立體異構物之混合物：及。

【0130】 示例性式**(I-a)**化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**103**、**104**、**105**、**105a**、**106**、**106a**、**107**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**117**、**118**、**119**、**120**、**121**、**124**、**125**、**126**、**126a**、**127**、**127a**、**128**、**129**、**130**、**130a**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**136a**、**139**、**140**、**141**、**141a**、**143**、**145**、**149**、**152**、**158**、**160**、**161**、**162**、**163**、**163a**、**167**、**168**、**168a**、**168b**、**169**、**169a**、**169b**、**171**、**172**、**173**、**174**、**174a**、**174b**、**175**、**175a**、**175b**、**176**、**176a**、**176b**、**176c**、**176d**、**177**、**177a**、**177b**、**177c**、**177d**、**178**、**179**、**179a**、**179b**、**187**、**188**、**188a**、**188b**、**189**、**189a**、**190**、**191**、**192**、**192a**、**192b**、**193**、**193a**、**195**、**195a**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**200**、**203**、**204**、**205**、**209**、**210**、**210a**、**210b**、**211**、**212**、**214**、**215**、**215a**、**215b**、**216**、**216a**、**216b**、**216c**、**216d**、**217**、**217a**、**217b**、**218**、**218a**、**218b**、**219**、**220**、**223**、**224**、**225**、**228**、**228a**、**228b**、**229**、**230**、**235**、**236**、**237**、**238**、**238a**、**238b**、**239**、**240**、**241**、**242**、**242a** 及 **242b**，或其

醫藥學上可接受之鹽。

【0131】　示例性式(**I-a-1**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**103**、**104**、**105**、**105a**、**106**、**106a**、**107**、**110**、**111**、**126**、**126a**、**127**、**127a**、**130**、**130a**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**139**、**140**、**141**、**141a**、**145**、**152**、**158**、**160**、**161**、**163**、**163a**、**167**、**168**、**168a**、**168b**、**169**、**169a**、**169b**、**171**、**172**、**176**、**176a**、**176b**、**176c**、**176d**、**177**、**177a**、**177b**、**177c**、**177d**、**178**、**179**、**179a**、**179b**、**188**、**188a**、**188b**、**189**、**189a**、**190**、**192**、**192a**、**192b**、**193**、**193a**、**195**、**195a**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**200**、**203**、**210**、**210a**、**210b**、**212**、**214**、**215**、**215a**、**215b**、**216**、**216a**、**216b**、**216c**、**216d**、**217**、**217a**、**217b**、**218**、**218a**、**218b**、**228**、**228a**、**228b**、**235**、**236**、**238**、**238a**、**238b**、**241**、**242**、**242a** 及 **242b**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0132】　示例性式(**I-a-2**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**103**、**104**、**105**、**105a**、**106**、**106a**、**107**、**126**、**126a**、**127**、**127a**、**130**、**130a**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**139**、**140**、**141**、**141a**、**145**、**152**、**158**、**160**、**161**、**163**、**163a**、**167**、**168**、**168a**、**168b**、**169**、**169a**、**169b**、**171**、**172**、**176**、**176a**、**176b**、**176c**、**176d**、**177**、**177a**、**177b**、**177c**、**177d**、**178**、**179**、**179a**、**179b**、**188**、**188a**、**188b**、**189**、**189a**、**190**、**192**、**192a**、**192b**、**193**、**193a**、**195**、**195a**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**200**、**203**、**210**、**210a**、**210b**、**212**、**214**、**215**、**215a**、**215b**、**217**、**217a**、**217b**、**238**、**238a**、**238b**、**241**、**242**、**242a** 及 **242b**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0133】　示例性式(**I-a-3**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **112**、**113**、**118**、**119**、**120**、**121**、**124**、**128**、**136**、**136a**、**143**、**149**、**173**、**174**、**174a**、**174b**、**175**、**175a**、**175b**、**187**、**191**、**204**、**205**、**209**、**237**、**239** 及 **240**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0134】　示例性式(**I-a-4**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **112**、**113**、**204**、**237**、**239** 及 **240**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0135】　示例性式(**I-a-5**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **211**、**219**、**220**、**223** 及 **224**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0136】　示例性式(**I-a-6**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **229** 及 **230**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0137】　示例性式(**I-b**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **122**、**122a**、**122b**、**123**、**123a**、**123b**、**137**、**138**、**142**、**144**、**147**、**148**、**156**、**156a**、**156b**、**156c**、**156d**、**159**、**159a**、**159b**、**164**、**180**、**180a**、**180b**、**180c**、**180d**、**181**、**182**、**183**、**184**、**185**、**185a**、**185b**、**185c**、**185d**、**198**、**199**、**202**、**207**、**213**、**221**、**221a**、**221b**、**221c**、**221d** 及 **222**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0138】　示例性式(**I-b-1**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **137**、**138**、**142**、**144**、**147**、**148**、**156**、**156a**、**156b**、**156c**、**156d**、**159**、**159a**、**159b**、**164**、**180**、**180a**、**180b**、**180c**、**180d**、**181**、**182**、**183**、**184**、**185**、**185a**、**185b**、**185c**、**185d**、**198**、**199**、**202**、**207**、**213**、**221**、**221a**、**221b**、**221c**、**221d** 及 **222**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0139】　示例性式(**I-b-2**)化合物包括以下化合物：如**表 C1** 中所描繪之 **137**、**138**、**142**、**144**、**156**、**156a**、**156b**、**156c**、**156d**、**159**、**159a**、**159b**、**180**、**180a**、**180b**、**180c**、**180d**、**181**、**182**、**183**、**184**、**185**、**185a**、**185b**、**185c**、**185d**、**198**、**221**、**221a**、**221b**、**221c**、**221d** 及 **222**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0140】　在一些實施例中，化合物係選自由**表 C2** 中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

表 C2

化合物編號	化合物名稱
101	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
102	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
103	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
104	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
105	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
105a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
106	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
106a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
107	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
108	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
109	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
110	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
111	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
112	2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
113	2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
114	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
115	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
116	2-[[6-[[5-氯-2-[9-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
117	2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
118	2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
119	2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
120	2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
121	2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
122	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]甲基]吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
122a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
122b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
123	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]甲基]吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
123a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
123b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
124	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[2-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
125	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[2-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
126	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,5-二甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
126a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(3S,5R)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,5-二甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
127	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
127a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
128	2-[[6-[[2-[4-[[2-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
129	2-[[6-[[2-[3-[[2-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]甲基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
130	2-[[6-[[2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,5-二甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
130a	2-[[6-[[2-[4-[[(3S,5R)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,5-二甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
131	2-[[6-[[2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
131a	2-[[6-[[2-[4-[[(2S)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
132	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
133	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
134	2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
135	2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
136	2-[[6-[[5-氯-2-[6-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
136a	2-((6-((5-氯-2-((1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
137	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
138	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
139	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
140	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
141	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
141a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
142	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
143	2-((6-((5-氯-2-(4-(((1R,3s,5S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
144	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
145	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
146	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
146a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
146b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
147	2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
148	2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
149	2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
150	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
151	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
151a	2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
151b	2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
152	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
153	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
153a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
153b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
154	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
155	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
155a	2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
155b	2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
156	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
156a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
156b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
156c	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
156d	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
157	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
158	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
159	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
159a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
159b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
160	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
161	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
162	2-((6-((5-氯-2-(7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
163	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
163a	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
164	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
165	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
166	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
167	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]甲基]-4-氟-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
168	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
168a	2-[[6-[[5-氯-2-[(2S)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
168b	2-[[6-[[5-氯-2-[(2R)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
169	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
169a	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
169b	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
170	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
171	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-1-甲基-乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
172	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3,3-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
173	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
174	2-[[6-[[5-氯-2-[5-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
174a	2-[[6-[[5-氯-2-[(1R,4R)-5-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
174b	2-[[6-[[5-氯-2-[(1S,4S)-5-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
175	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[5-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
175a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(1R,4R)-5-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
175b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(1S,4S)-5-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
176	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
176a	2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
176b	2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
176c	2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
176d	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S,4R)-4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
177	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
177a	2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
177b	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R,4R)-4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
177c	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S,4R)-4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
177d	2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
178	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-4-羥基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
179	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
179a	2-[[6-[[5-氯-2-[(2R,5S)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
179b	2-[[6-[[5-氯-2-[(2S,5R)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
180	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
180a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
180b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
180c	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
180d	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
181	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
182	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
183	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
184	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
185	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
185a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
185b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
185c	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
185d	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
186	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
187	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[6-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
188	2-[[6-[[2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
188a	2-[[6-[[2-[4-[[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
188b	2-[[6-[[2-[4-[[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
189	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-4-氟-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
189a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-4-氟-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
190	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
191	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
192	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
192a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
192b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
193	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
193a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
193b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
194	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
194a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
194b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
195	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
195a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
195b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
196	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
197	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
197a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2R,6S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
197b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S,6S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
198	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-4-氟-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
199	2-[[6-[[5-氯-2-[9-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
200	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
201	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
201a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
201b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
202	2-[[6-[[5-氯-2-[6-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
203	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]甲基]-4-羥基-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
204	2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
205	2-((6-((5-氯-2-(7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
206	2-[[6-[[5-氯-2-[[2-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]胺基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
207	2-[[6-[[5-氯-2-[6-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-胺基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
208	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
208a	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
208b	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
209	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
210	2-[[6-[[2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
210a	2-[[6-[[2-[4-[[(3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
210b	2-[[6-[[2-[4-[[(3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
211	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-羰基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
212	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
213	2-[[6-[[5-氯-2-[6-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
214	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
215	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
215a	2-((6-((5-氯-2-(4-(((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
215b	2-((6-((5-氯-2-(4-(((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
216	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
216a	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S)-4-[[(3R)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
216b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
216c	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R)-4-[[(3R)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
216d	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R)-4-[[(3S)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
217	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
217a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
217b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
218	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

化合物編號	化合物名稱
218a	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S)-3-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
218b	2-[[6-[[5-氯-2-[(3R)-3-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
219	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
220	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
221	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
221a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
221b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
221c	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
221d	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
222	2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-6-氟-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
223	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
224	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-羰基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
225	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
226	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]環丁氧基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

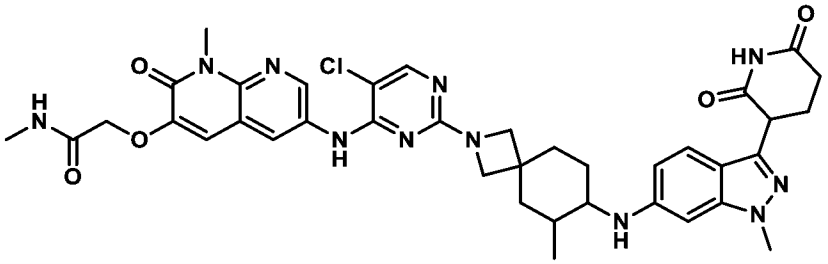
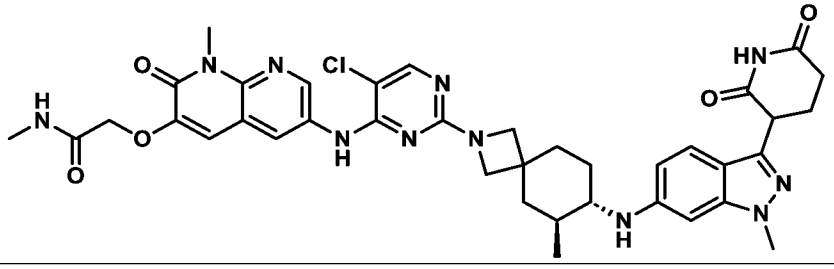
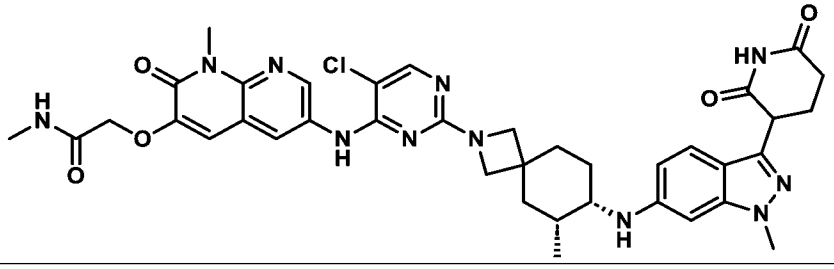
化合物編號	化合物名稱
226a	2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
227	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[3-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]氧基]環丁基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
227a	2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)環丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
228	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
228a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(3S)-1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-3-基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
228b	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
229	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
230	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
231	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
231a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
231b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
232	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
232a	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
232b	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(羥甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

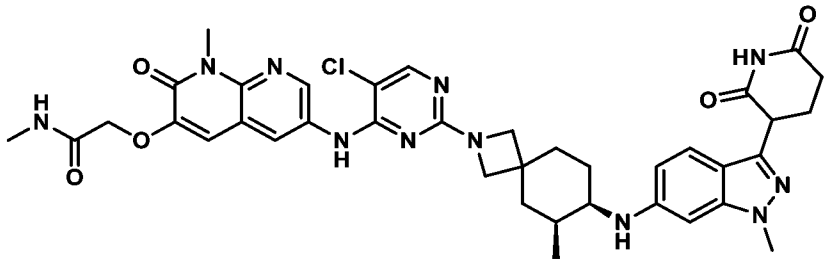
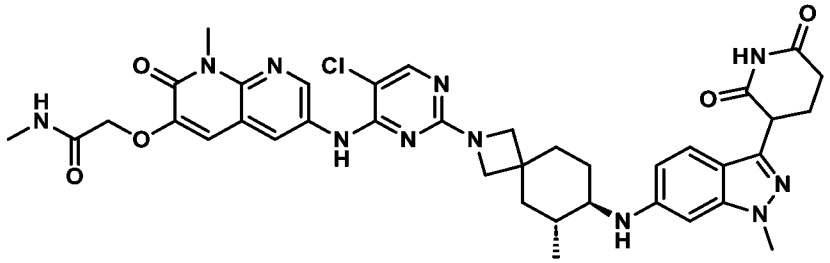
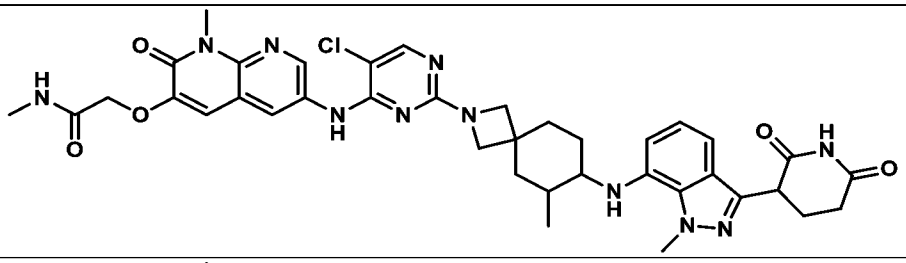
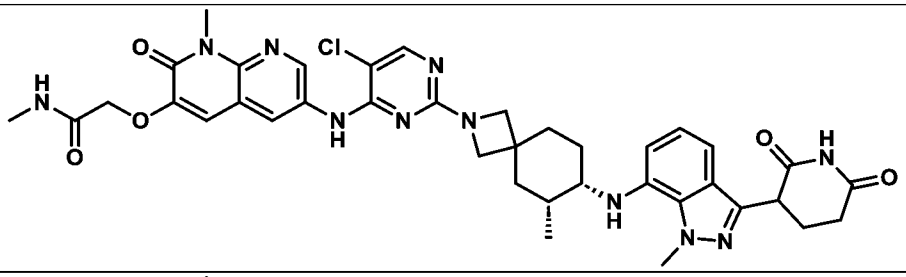
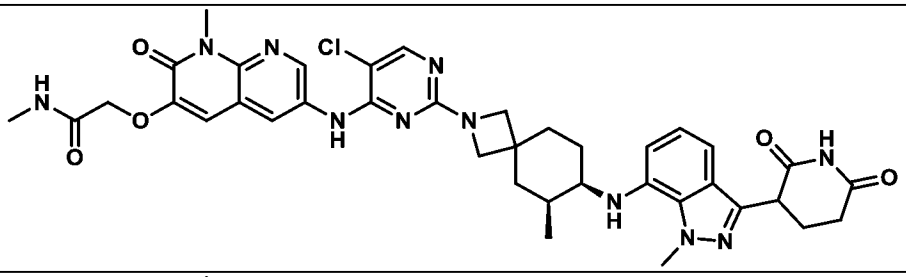
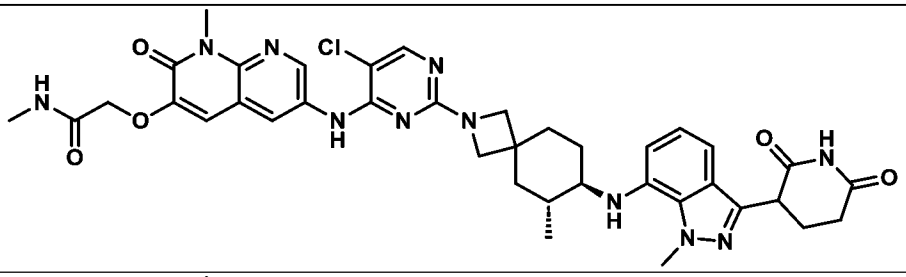
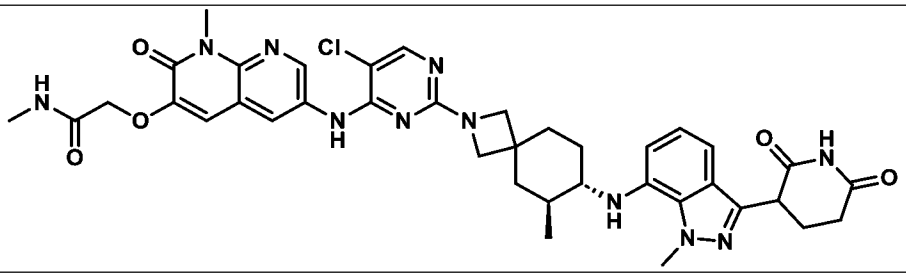
化合物編號	化合物名稱
233	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
233a	2-[[6-[[5-氯-2-[(3S)-4-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-4-吡啶基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
235	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
236	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
237	2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
238	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]甲基]-3-氟-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
238a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
238b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
239	2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
240	2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
241	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
242	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]甲基]-3-氟-1-哌啶基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺
242a	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺
242b	*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

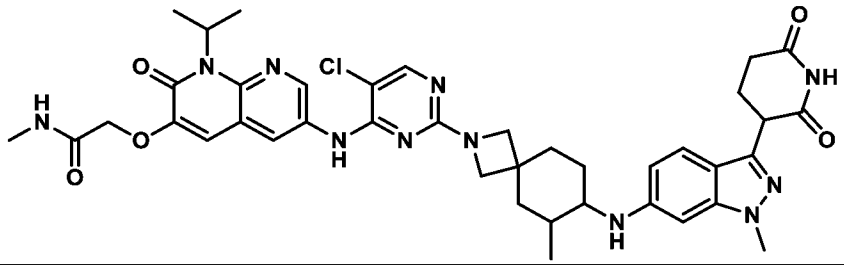
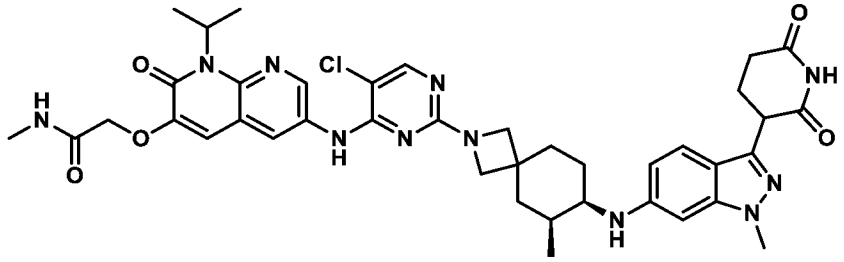
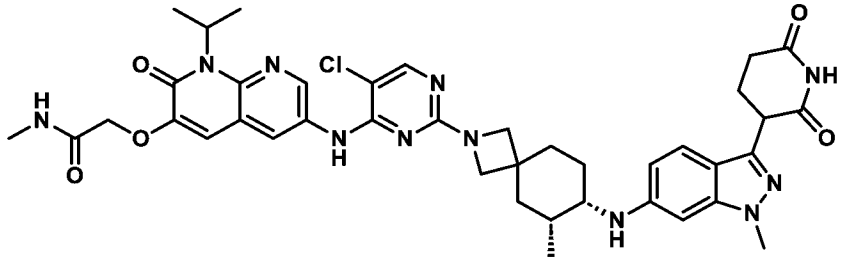
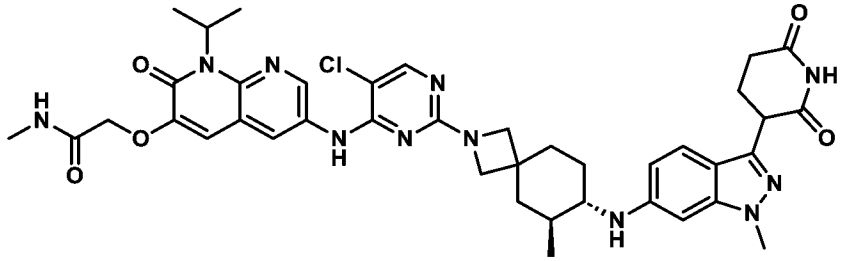
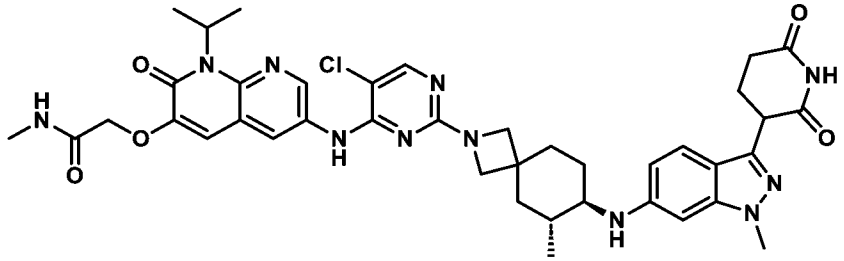
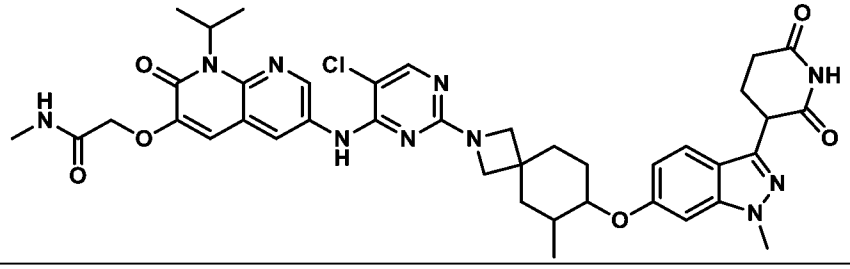
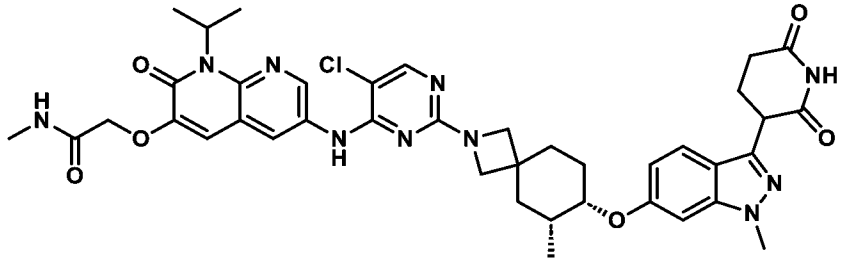
【0141】　使用涉及立體異構混合物之解析(例如，立體異構物之 SFC 分離)的

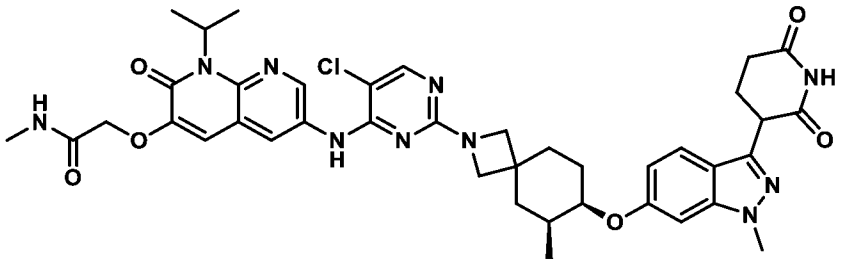
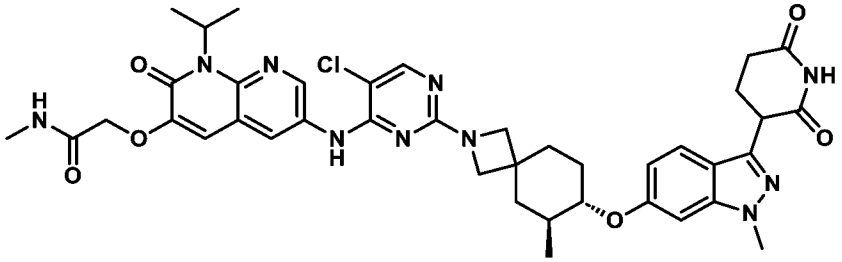
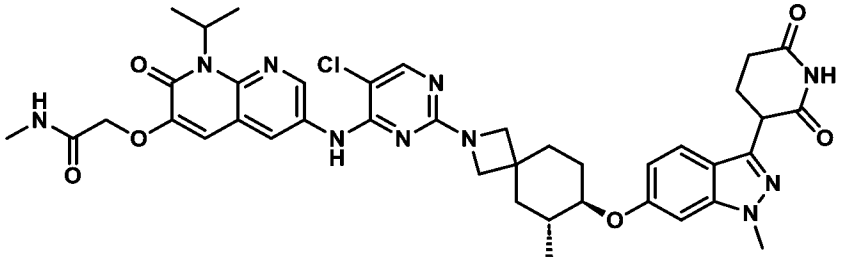
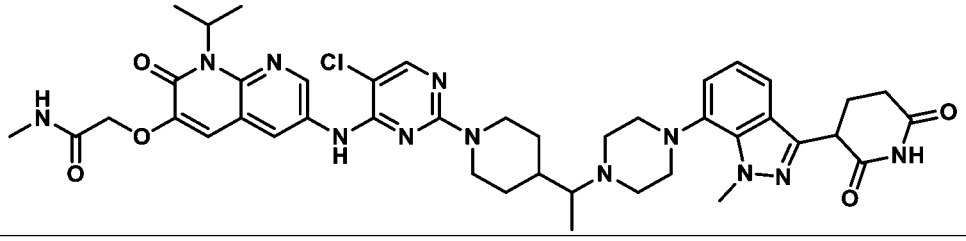
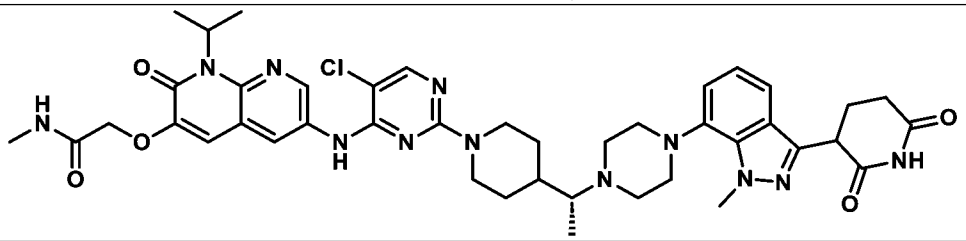
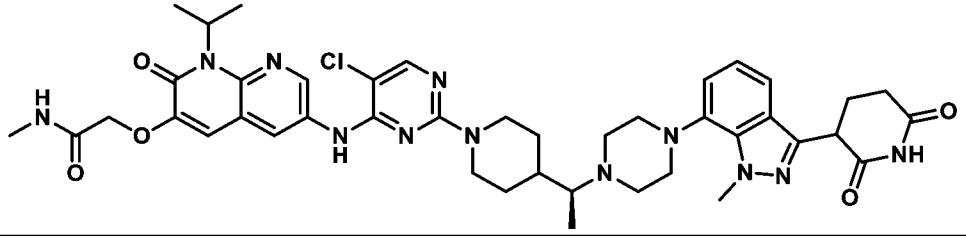
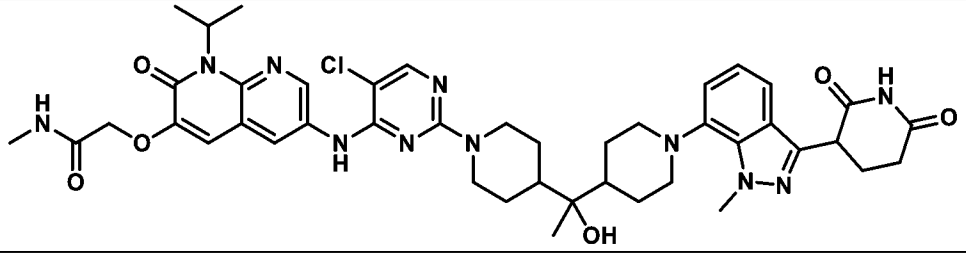
方法合成式(**I**)化合物之某些實例。在**表 C1** 中，此等化合物中經解析之立體異構源中心用「*or1*」及/或「*or2*」增強立體化學符號標記。在一些情況下，在合成之最後一個步驟期間進行立體異構解析，從而提供式(**I**)化合物之個別立體異構物。或者，在一些其他情況下，對中間物或起始物質進行解析，其中可對中間物或起始物質之組成性立體異構物中之每一者獨立地進行合成之後續步驟以提供作為獨立立體異構物之各別式(**I**)化合物。解析方法及經解析之中間物與式(**I**)化合物之間的相關性揭示於本文之實例中及**表 P1** 中。一般熟習此項技術者將理解，在用於立體異構解析之任一種方法下，提供在經解析之立體異構源中心處具有(*R*)及(*S*)兩種構型之立體異構物。參見**表 C3**，其中立體異構物含有 *or1* 及/或 *or2* 立體化學符號之**表 C1** 化合物以非立體異構源形式提供，繼之以具有*(R)*及*(S)*構型之各別立體異構物。

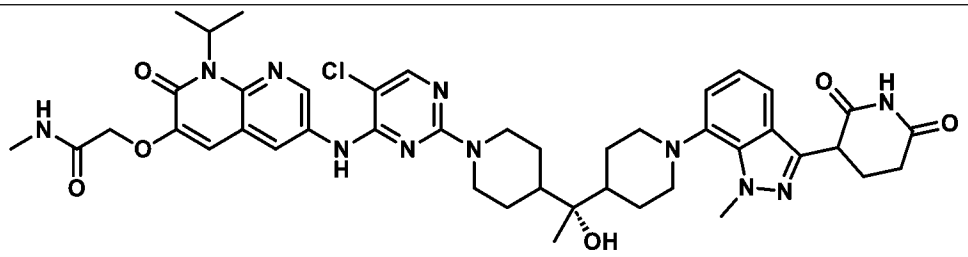
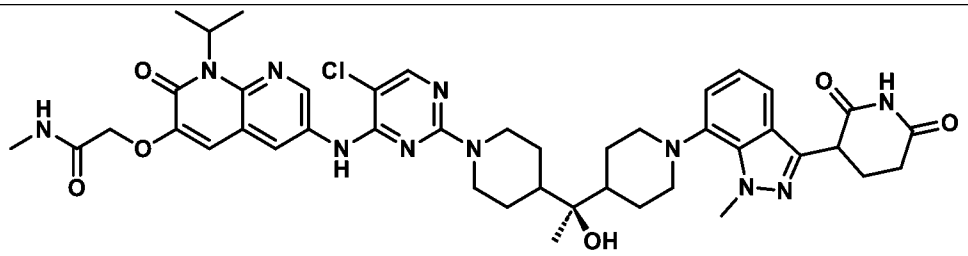
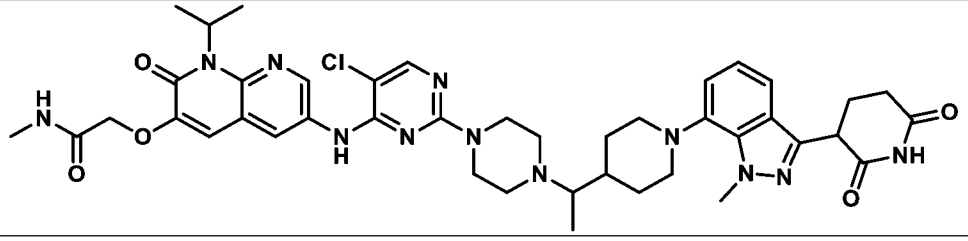
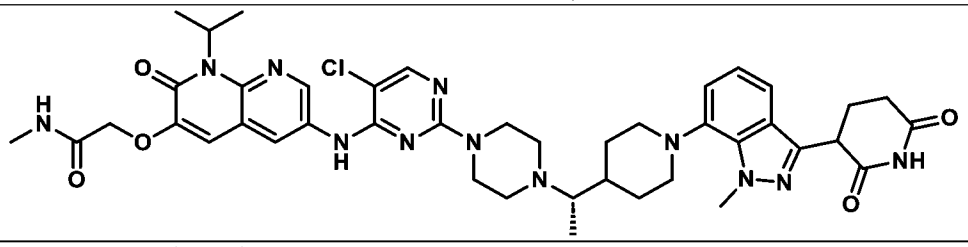
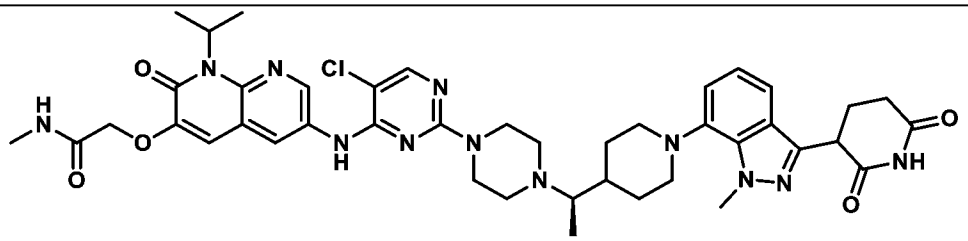
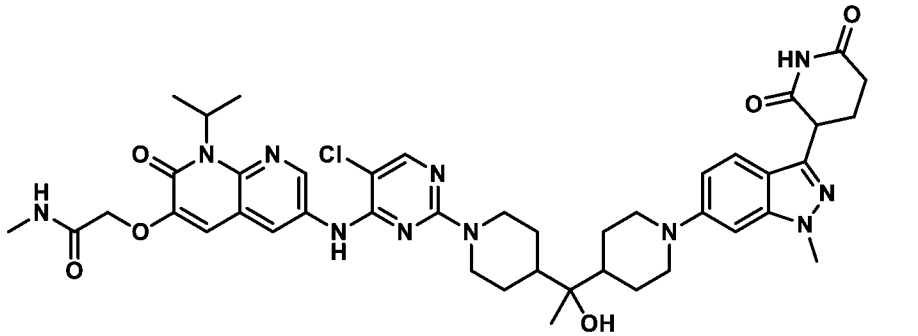
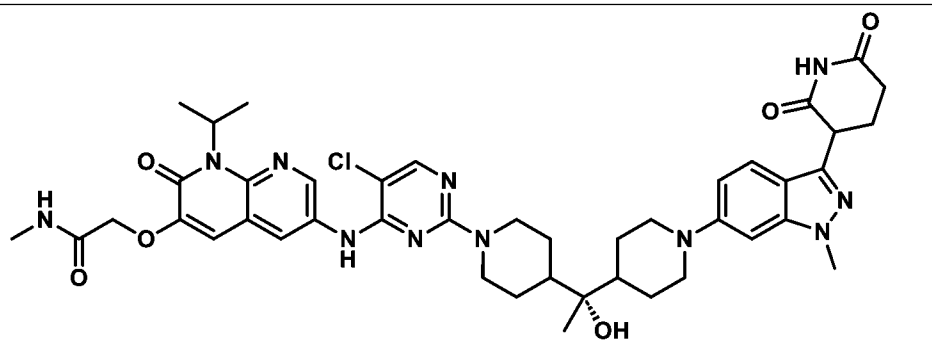
表 C3

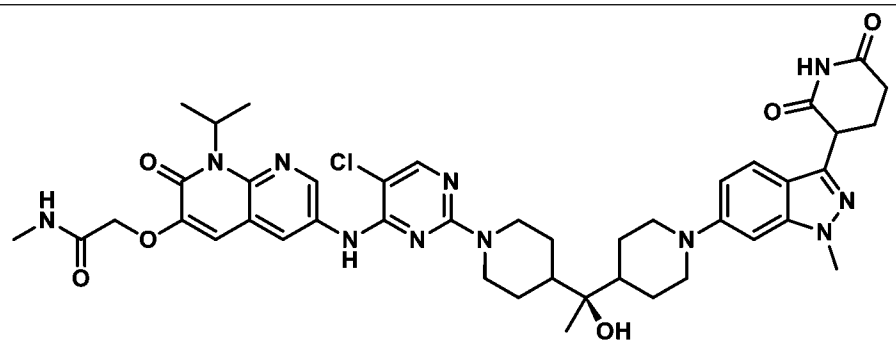
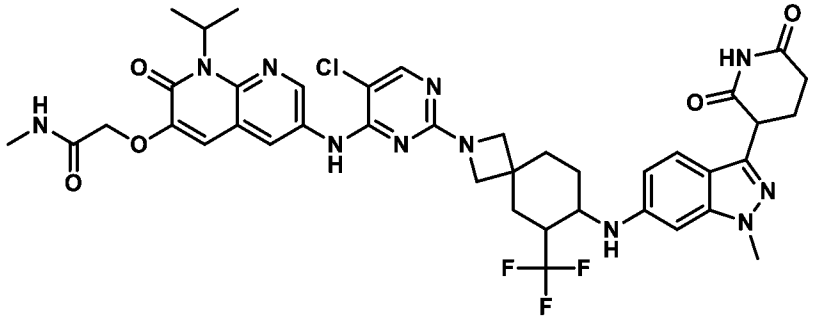
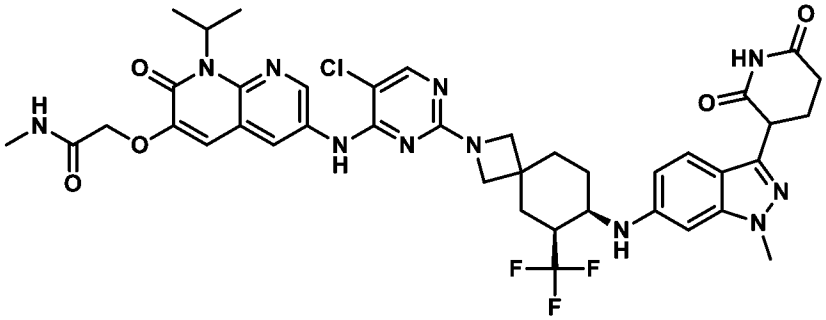
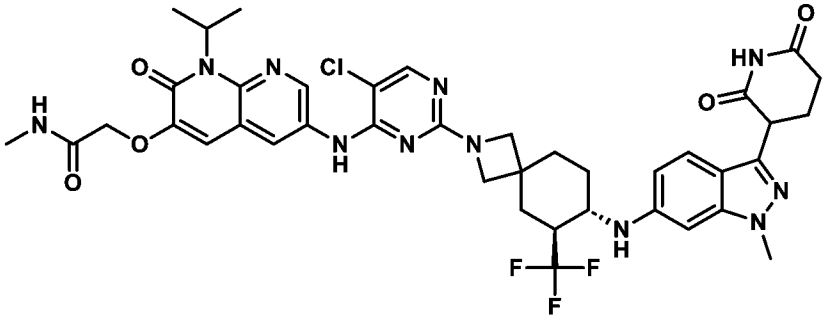
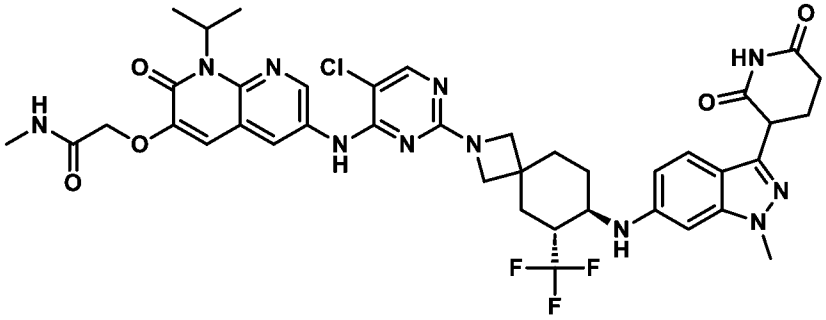
編號	化合物結構
156	
	
	

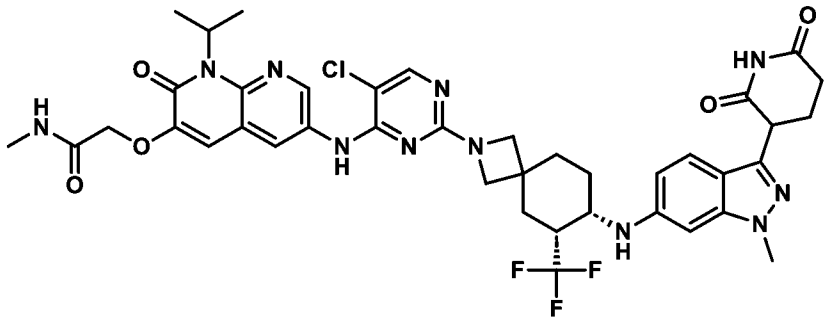
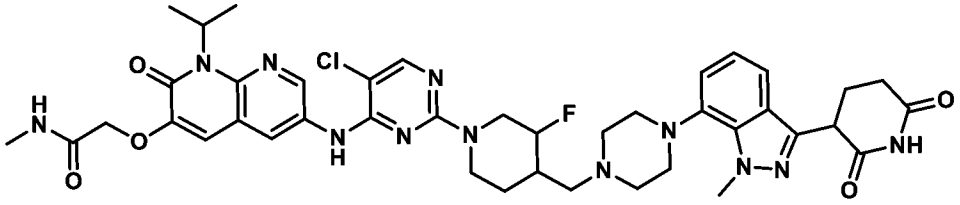
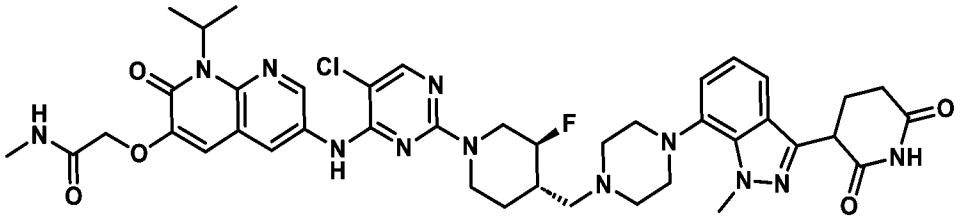
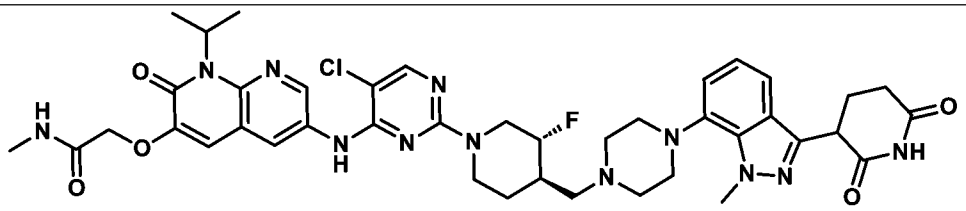
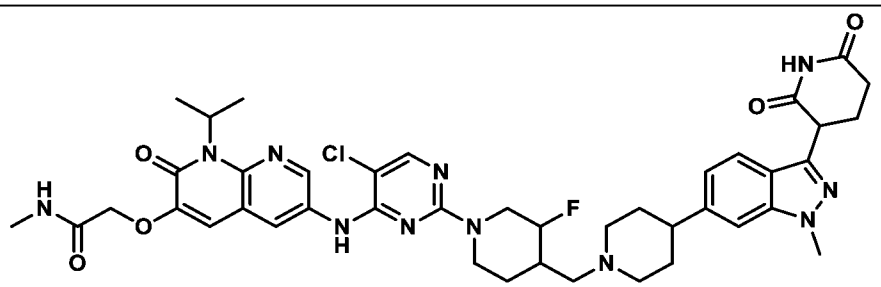
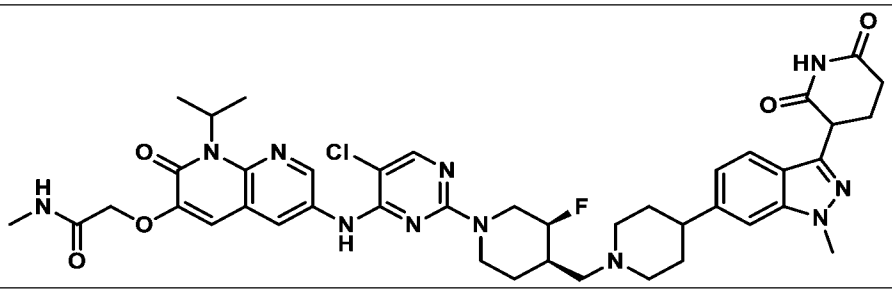
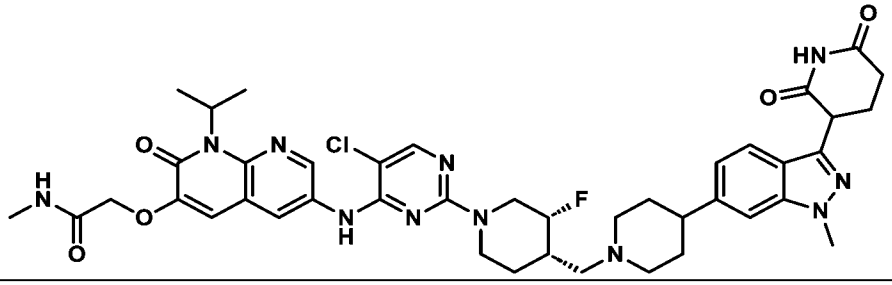
	
	
159	
	
	
	
	

180	
	
	
	
	
185	
	

	
	
	
193	
	
	
194	

	
	
195	
	
	
201	
	

	
221	
	
	
	

	
238	
	
	
242	
	
	

【0142】　示例性式(I)化合物亦包括 2022 年 9 月 15 日提交之美國臨時申請案

第 63/407,006 號之**表 C1**、2022 年 9 月 15 日提交之美國臨時申請案第 63/407,012 號之**表 C1**、2022 年 12 月 29 日提交之美國臨時申請案第 63/436,009 號之**表 C1**、2023 年 4 月 19 日提交之美國臨時申請案第 63/497,054 號之**表 C1** 及 2023 年 5 月 9 日提交之美國臨時申請案第 63/501,077 號之**表 C1** 中所描繪之彼等，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各**表 C1** 以全文引用之方式併入本文中。

【0143】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 1 μM (例如，小於 750 nM、小於 500 nM 或小於 200 nM)之 EC_{50} 降低表現 BCL6 蛋白質之細胞株之細胞存活力。在一些實施例中，化合物以小於 200 nM (例如，小於 150 nM、小於 200 nM、小於 100 nM、小於 10 nM、小於 1 nM)之 EC_{50} 降低表現 BCL6 蛋白質之細胞株之細胞存活力。舉例而言，化合物可依約 0.1 nM 至約 100 nM、約 0.1 nM 至約 50 nM、約 1 nM 至約 50 nM、約 1 nM 至約 20 nM 或約 0.1 nM 至約 1 nM 之 EC_{50} 降低表現 BCL6 蛋白質之細胞株之細胞存活力。

【0144】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 1 μM (例如，小於 750 nM、小於 500 nM 或小於 200 nM)之 DC_{50} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 200 nM (例如，小於 150 nM、小於 200 nM、小於 100 nM、小於 10 nM、小於 1 nM)之 DC_{50} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。舉例而言，化合物可依約 0.1 nM 至約 100 nM、約 0.1 nM 至約 50 nM、約 1 nM 至約 50 nM、約 1 nM 至約 20 nM 或約 0.1 nM 至約 1 nM 之 DC_{50} 誘

導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。

【0145】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 70% (例如，小於 50%、小於 30%、小於 20%或小於 10%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 50% (例如，小於 40%、小於 30%、小於 20%、小於 10%或小於 5%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 30% (例如，小於 25%、小於 20%、小於 15%、小於 10%或小於 5%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。舉例而言，化合物可依約 1%至約 70% (例如，約 5%至約 50%或約 10%至約 30%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL6 蛋白質之細胞株中之 BCL6 蛋白質降解。

【0146】 本文亦提供一種 BCL6 蛋白質，該蛋白質與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【0147】 本文亦提供一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL6 蛋白質、式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及 CRBN 蛋白質或其一部分。

化學定義

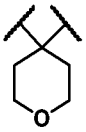
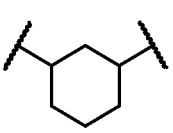
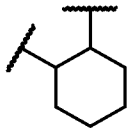
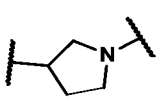
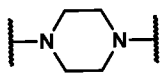
【0148】 術語「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0149】　術語「側氧基」係指二價雙鍵結之氧原子(亦即，「=O」)。如本文所用，側氧基連接至碳原子以形成羰基。

【0150】　術語「烷基」係指可為直鏈或支鏈之飽和非環狀烴基，其含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{1-10}指示該基團可在其中具有 1 至 10 個(包括首尾)碳原子。烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。非限制性實例包括甲基、乙基、異丙基、三級丁基、正己基。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性碳原子與由氫佔據之其他可用價數及/或如本文所定義之其他取代基之間僅存在單鍵。

【0151】　術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經獨立選擇之鹵基置換的烷基(例如，$-CF_3$、$-CHF_2$或$-CH_2F$)。

【0152】　術語「烷氧基」係指-O-烷基(例如，$-OCH_3$)。

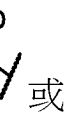
【0153】　術語「伸烷基」係指二價烷基(例如，$-CH_2-$)。類似地，諸如「伸環烷基」及「伸雜環基」之術語分別係指二價環烷基及雜環基。為避免疑義，在「伸環烷基」及「伸雜環基」中，兩個基團可在同一環碳原子上(例如，偕二基，諸如或)或不同環原子(例如，環碳及/或氮原子(例如，鄰位環碳及/或氮原子))上(例如，、、、)。

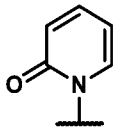
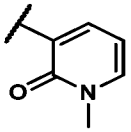
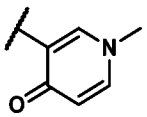
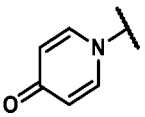
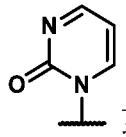
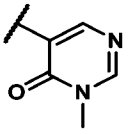
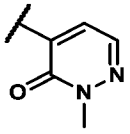
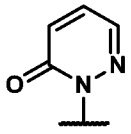
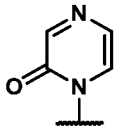
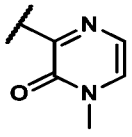
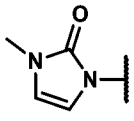
【0154】　術語「烯基」係指可為直鏈或支鏈之非環狀烴鏈，其具有一或多個碳碳雙鍵。烯基部分含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{2-6}指示該基團可在其中具有 2 至 6 個(包括首尾)碳原子。烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0155】　術語「炔基」係指可為直鏈或支鏈之非環狀烴鏈，其具有一或多個碳碳參鍵。炔基部分含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{2-6}指示該基團可在其中具有 2 至 6 個(包括首尾)碳原子。炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。

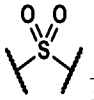
【0156】　術語「芳基」係指 6-20 個碳之單環、雙環、三環或多環基團，其中系統中之至少一個環為芳族(例如，6 個碳之單環、10 個碳之雙環或 14 個碳之三環芳族環系統)；且其中各環之 0、1、2、3 或 4 個原子可由取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、四氫萘基及類似基團。

【0157】　如本文所用，術語「環烷基」係指具有例如 3 至 20 個環碳，較佳 3 至 15 個環碳，且更佳 3 至 12 個環碳或 3-10 個環碳或 3-6 個環碳之單環、雙環、三環或多環飽和或部分不飽和烴基，其中該環烷基可視情況經取代。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性碳原子之間僅存在單鍵。飽和環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。部分不飽和環烷基可具有任何不飽和度，前提條件為一或多個雙鍵存在於環烷基中，環系統中無一個環為芳族，且部分不飽和環烷基總體上並非完全飽和的。部分不飽和環烷基之實例包括但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。環烷基可包括多個稠合及/或橋聯環。稠合/橋聯環烷基之非限制性實例包括：雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.1.0]己基、雙環[2.1.1]己基、雙環[3.2.0]庚基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[4.2.0]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基及類似基團。環烷基亦包括螺環(例如，其中兩個環僅由一個原子連接之螺環雙環)。螺環環烷基之非限制性實例包括螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一基及類似基團。

【0158】　如本文所用，術語「雜芳基」意指具有 5 至 20 個環原子，或者 5、6、9、10 或 15 個環原子之單環、雙環、三環或多環基團；其中系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由 N、O 及 S (包括氧化形式，諸如： 或 ) 組成之群的雜原子且系統中之至少一個環為芳族(但不一定為含有雜原子之環，

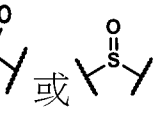
例如四氫異喹啉基，例如四氫喹啉基)。在一些實施例中，雜芳基含有 1-4 (例如，1、2 或 3)個環雜原子，各自獨立地選自由 N、O 及 S (包括氧化形式，諸如：或)組成之群。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、色滿基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]氧硫雜環己二烯基、異吲哚啉基及其他。在一些實施例中，雜芳基係選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、哌喃基、吡嗪基及嘧啶基。出於闡明之目的，雜芳基亦包括芳族內醯胺、芳族環脲或其乙烯類似物，其中與羰基相鄰之各環氮為三級(亦即，所有三個價數皆由非氫取代基佔據)，諸如吡啶酮(例如，、、或)、嘧啶酮(例如，或)、噠嗪酮(例如，或)、吡嗪酮(例如，或)及咪唑酮(例如，)中之一或多者，其中與羰基相鄰之各環氮為三級(亦即，本文中之側氧基(亦即，「=O」)為雜芳基環之組成部分)。

【0159】　術語「雜環基」係指具有 3-15 個環原子(例如，5-8 員單環、8-12 員雙環或 11-15 員三環環系統)之單環、雙環、三環或多環飽和或部分不飽和環系

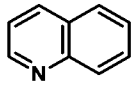
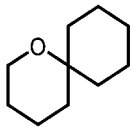
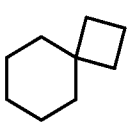
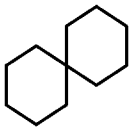
統，其具有 1-3 個雜原子(若為單環)、1-6 個雜原子(若為雙環)或 1-9 個雜原子(若為三環或多環)，該等雜原子係選自 O、N 及 S (包括氧化形式，諸如： 或 ) (例如，碳原子及分別 1-3 個、1-6 個或 1-9 個 N、O、S 或 P 雜原子(若為單環、雙環或三環))，其中各環之 0、1、2 或 3 個原子可由取代基取代。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性環原子與由氫佔據之其他可用價數及/或如本文所定義之其他取代基之間僅存在單鍵。飽和雜環基之實例包括哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、嗎啉基、四氫呋喃基及類似基團。部分不飽和雜環基可具有任何不飽和度，前提條件為一或多個雙鍵存在於雜環基中，環系統中無一個環為芳族，且部分不飽和雜環基總體上並非完全飽和的。部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫呋喃基、二氫噻吩基。

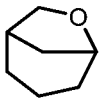
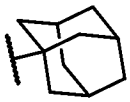
【0160】　雜環基可包括多個稠合及橋聯環。稠合/橋聯雜環基之非限制性實例包括：2-氮雜雙環[1.1.0]丁基、2-氮雜雙環[2.1.0]戊基、2-氮雜雙環[1.1.1]戊基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、5-氮雜雙環[2.1.1]己基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、八氫環戊二烯并[c]吡咯基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚基、7-氮雜雙環[4.2.0]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氧雜雙環[1.1.0]丁基、2-氧雜雙環[2.1.0]戊基、2-氧雜雙環[1.1.1]戊基、3-氧雜雙環[3.1.0]己基、5-氧雜雙環[2.1.1]己基、3-氧雜雙環[3.2.0]庚基、3-氧雜雙環[4.1.0]庚基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚基、6-氧雜雙環[3.1.1]庚基、7-氧雜雙環[4.2.0]辛基、2-氧雜雙環[2.2.2]辛基、3-氧雜雙環[3.2.1]辛基及類似基團。雜環基亦包括螺環(例如，其中兩個環僅由一個原子連接之螺環雙環)。螺環雜環基之非限制性實例包括 2-氮雜螺[2.2]戊基、4-氮雜螺[2.5]辛基、1-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[3.5]壬基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[4.4]壬基、6-氮雜螺[2.6]壬基、1,7-二氮

雜螺[4.5]癸基、7-氮雜螺[4.5]癸基、2,5-二氮雜螺[3.6]癸基、3-氮雜螺[5.5]十一基、2-氧雜螺[2.2]戊基、4-氧雜螺[2.5]辛基、1-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[3.5]壬基、7-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[4.4]壬基、6-氧雜螺[2.6]壬基、1,7-二氧雜螺[4.5]癸基、2,5-二氧雜螺[3.6]癸基、1-氧雜螺[5.5]十一基、3-氧雜螺[5.5]十一基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一基及類似基團。

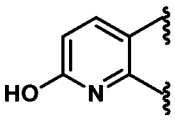
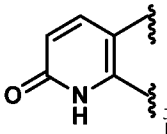
【0161】 如本文所用，含氮雜環基係指具有 1-2 個環氮原子及 0-2 個選自由 O 及 S (包括氧化的，諸如或)組成之群的額外環雜原子之雜環基。含氮雜環基可為如本文別處所定義之單環、雙環或多環。單環含氮雜環基之實例包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基及類似基團。雙環含氮雜環基之實例包括 7-氮雜螺[3.5]壬基、1,7-二氮雜螺[4.5]癸基、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基及類似基團。

【0162】 如本文所用，當將環描述為「部分不飽和」時，意指該環具有一或多個額外不飽和度(除歸屬於環本身之不飽和度以外；例如，在組成性環原子之間的一或多個雙鍵或參鍵)，前提條件為該環並非芳族。此類環之實例包括：環戊烯、環己烯、環庚烯、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫吡咯、二氫呋喃、二氫噻吩及類似物。

【0163】 為避免疑義且除非另有規定，否則對於含有足夠環原子數以形成雙環或更高級環系統(例如，三環、多環環系統)之環及環基(例如，本文所述之芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基、環烯基、環烷基及類似基團)，應理解，此類環及環基涵蓋具有稠環之彼等，包括其中稠合點位於以下位置上之彼等：(i)相鄰環原子(例如，[x.x.0]環系統，其中 0 表示零原子橋(例如，))；(ii)單個環原子(螺稠合環系統) (例如，、或)；或(iii)環原子之連續

陣列(所有橋長度> 0 之橋聯環系統) (例如，、或)。

【0164】　另外，構成本發明實施例之化合物的原子意欲包括此類原子之所有同位素形式。如本文所用，同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。作為一般實例且不受限制，氫同位素包括氚及氕，且碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C。

【0165】　另外，本文一般或特定揭示之化合物意欲包括所有互變異構形式。因此，舉例而言，含有部分之化合物涵蓋含有部分之互變異構形式。類似地，描述為視情況經羥基取代之吡啶基或嘧啶基部分涵蓋吡啶酮或嘧啶酮互變異構形式。

【0166】　本文所提供之化合物可涵蓋各種立體化學形式。該等化合物亦涵蓋非鏡像異構物以及光學異構物，例如，鏡像異構物之混合物，包括外消旋混合物，以及個別鏡像異構物及非鏡像異構物，其作為某些化合物中之結構不對稱性之結果而產生。除非另有指示，否則當所揭示之化合物由未指定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個掌性中心時，其應理解為表示化合物之所有可能立體異構物。

治療方法

適應症

【0167】　本文提供用於誘導 BCL6 蛋白質降解之方法。舉例而言，本文提供能夠誘導 BCL6 蛋白質降解之化合物，其可用於治療或預防癌症。結合至 BCL6 之示例性化合物描述於例如 Cerchietti, Leandro C.等人, *Cancer Cell* 17.4 (2010): 400-411；Cardenas, Mariano G.等人, *The Journal of Clinical Investigation* 126(9) (2016): 3351-3362；Kerres, Nina 等人, *Cell Reports* 20.12 (2017): 2860-2875；Yasui,

Takeshi 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25.17 (2017): 4876-4886；Kamada, Yusuke 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 60.10 (2017): 4358-4368；McCoull, William 等人, *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141；Guo, Weikai 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695；Teng, Mingxing 等人, *ACS Medicinal Chemistry Letters* 11.6 (2020): 1269-1273；Pearce, Andrew C.等人, *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021)；Ding, Shu, Yu Rao 及 Qianjin Lu, *Cellular & Molecular Immunology* (2022): 1-3；Xing, Y.等人, *Cancer Letters* (2022), doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.035；Huckvale, R.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* (2022), doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c02175；Davis, O.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* (2022), doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c02174；國際公開案第 WO 2008/066887 號、第 WO 2010/008436 號、第 WO 2014/204859 號、第 WO 2018/215798 號、第 WO 2018/215801 號、第 WO 2018/219281 號、第 WO 2019/119138 號、第 WO 2019/119144 號、第 WO 2019/119145 號、第 WO 2019/153080 號、第 WO 2019/197842 號、第 WO 2020/104820 號、第 WO 2021/074620 號、第 WO 2021/077010 號及第 WO 2022/221673 號中。

【0168】 可由 DC_{50} 值確定如本文所提供之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，DC_{50} 係指式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物之濃度，其使得與在細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物之細胞中蛋

白質之濃度相比，細胞中蛋白質(例如，BCL6 蛋白質)之濃度降低 50%。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 DC_{50} 值之化合物相對於具有較高 DC_{50} 值之化合物為更強效之降解誘導劑。在一些實施例中，可在活體外或活體內(例如，在表現 BCL6 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2 之細胞株；亦參見例如 Cardenas, Mariano G.等人, *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 及國際公開案第 WO 2021/080950 號、第 WO 2021/077010 號及第 WO 2022/221673 號中所揭示之彼等)中)確定 DC_{50} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。在一些實施例中，不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)。

【0169】 可由 EC_{50} 值確定如本文所提供之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，EC_{50} 係指式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物之濃度，其使得當與在細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物之細胞中蛋白質之濃度相比時，蛋白質(例如，BCL6 蛋白質)之濃度相對於細胞中蛋白質之谷濃度降低 50%。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 EC_{50} 值之化合物相對於具有較高 EC_{50} 值之化合物為更強效之降解誘導劑。在一些實施例中，可在

活體外或活體內(例如，在表現 BCL6 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2 之細胞株；亦參見例如 Cardenas, Mariano G.等人, *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 及國際公開案第 WO 2021/080950 號、第 WO 2021/077010 號及第 WO 2022/221673 號中所揭示之彼等)中)確定 EC_{50} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。在一些實施例中，不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)。

【0170】　可由 Y_{min} 值確定如本文所提供之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，Y_{min} 係指與在細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物之細胞中蛋白質之濃度相比，細胞中蛋白質(例如，BCL6 蛋白質)之谷濃度的比率，以百分比表示。如本文所用，D_{max} 為 $1-Y_{min}$。可藉由如**實例 B1** 中所述之 HiBiT 檢定量測 Y_{min}。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 Y_{min} 值之化合物相對於具有較高 Y_{min} 值之化合物為更強效之降解誘導劑。在一些實施例中，可在活體外或活體內(例如，在表現 BCL6 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2

之細胞株；亦參見例如 Cardenas, Mariano G.等人, *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893 及國際公開案第 WO 2021/080950 號、第 WO 2021/077010 號及第 WO 2022/221673 號中所揭示之彼等)中)確定 Y_{min} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。在一些實施例中，不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)。

【0171】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定(例如，**實例 B1** 中所述之檢定)中展現小於 70% (例如，小於 50%或小於 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定中展現小於 50% (例如，小於 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定中展現小於 30%之 Y_{min}。

【0172】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在實例 **B1** 中所述之檢定中展現小於 70% (例如，小於 50%或小於 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在**實例 B1** 中所述之檢定中展現小於 50% (例如，小於 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在**實例 B1** 中所述之檢定中

展現小於 30%之 Y_{min}。

【0173】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定(例如，**實例 B1** 中所述之檢定)中展現約 0%至約 70% (例如，約 0%至約 50%、約 30%至約 50%或約 0%至約 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定中展現約 0%至約 50% (例如，約 30%至約 50%或約 0%至約 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於 HiBiT 之降解檢定中展現約 0%至約 30%之 Y_{min}。

【0174】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在**實例 B1** 中所述之檢定中展現約 0%至約 70% (例如，約 0%至約 50%、約 30%至約 50%或約 0%至約 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在**實例 B1** 中所述之檢定中展現約 0%至約 50% (例如，約 30%至約 50%或約 0%至約 30%)之 Y_{min}。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在**實例 B1** 中所述之檢定中展現約 0%至約 30%之 Y_{min}。

【0175】 將理解，蛋白質降解之作用典型地隨時間而增加，但降解之出現(例

如，如由與對照相比之降解百分比，或參數 Y_{min}、DC_{50}及/或 D_{max}表示)受蛋白質之再合成速率所影響。在此項技術中通常在指定時間段，諸如 6 小時、12 小時、18 小時、1 天、2 天、3 天、5 天、10 天或更長時間之後檢查降解。舉例而言，降解可表示為 24 小時後之降解百分比。

【0176】　用於驗證如本文所提供之化合物之降解誘導機制的示例性檢定在此項技術中為已知的且描述於例如 Wu 等人, *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614 中。

【0177】　降解檢定可用於定量化合物，諸如本文所提供之彼等化合物之中靶及脫靶降解誘導作用。示例性檢定包括定量免疫墨點法、其他免疫檢定(例如，MesoScale Discovery (MSD)免疫檢定)、均相時間分辨螢光(HTRF)及 HiBiT。在一些實施例中，可使細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，培育，接著可製備溶解產物用於凝膠電泳(例如，SDS-PAGE)，繼而進行免疫墨點法及與對照(例如，DMSO 處理之對照)相比進行定量。作為另一個實例，可對細胞株進行工程改造以表現 HiBiT 標記之 BCL6 蛋白質，且可將添加互補 LgBiT 肽時所觀測之螢光量在用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理之細胞與對照(例如，DMSO 處理之對照)之間進行比較。參見例如**實例 B1**。在一些實施例中，可針對蛋白質真核肽鏈釋放因子 GTP 結合次單元 ERF3A (GSPT1)、Ikaros (IKZF1)、Helios (IKZF2)、Aiolos (IKZF3)及/或酪蛋白激酶 I 同功型 α (CK1α)評估脫靶降解誘導作用。亦參見例如國際公開案第 WO 2018/215798 號、第 WO 2018/215801 號、第 WO 2020/104820 號；McCoull, William 等人, *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141；Bellenie, Benjamin R.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.8

(2020): 4047-4068；Lloyd, Matthew G.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097。

【0178】 可由例如結合 IC_{50} 或 K_i 值(例如，使用競爭檢定)或由 K_D 值(例如，使用生物物理檢定)確定如本文所提供之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對 BCL6 之結合親和力。如在實質上類似條件下所確定，具有較低結合 IC_{50} 值之化合物相對於具有較高結合 IC_{50} 值之化合物為更強效之結合劑。如在實質上類似條件下所確定，具有較低結合 K_i 值之化合物相對於具有較高結合 K_i 值之化合物為更強效之結合劑。類似地，如在實質上類似條件下所確定，具有較低 K_D 值之化合物相對於具有較高 K_D 值之化合物為更強效之結合劑。舉例而言，可藉由表面電漿子共振(SPR)或生物層干涉術確定 K_D 值；參見例如 Guo, Weikai 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695；Lloyd, Matthew G.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097；及國際公開案第 WO 2019/153080 號、第 WO 2019/119144 號及第 WO 2019/119145 號。

【0179】 可使用 IC_{50} 值確定如本文所提供之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制 BCL6 之能力。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 IC_{50} 值之化合物相對於具有較高 IC_{50} 值之化合物為更強效之抑制劑。舉例而言，可使用 FRET (例如，均相時間分辨螢光(HTRF))檢定計算 IC_{50} 值，其中在式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物存在下培育經標記(例如，His 標記)之 BCL6 蛋白質及經標記(例如，螢光團標記(例如，Alexa-Fluor633))之輔抑制因子肽(例如，BCOR)，隨後可使用適當 FRET 對

(例如，用識別經標記之 BCL6 蛋白質(例如，抗 His-鈦穴狀化合物)之抗體)量測 FRET 比率(相對於適當對照)。參見例如國際公開案第 WO 2018/108704 號、第 WO 2018/215798 號、第 WO 2019/197842 號、第 WO 2020/104820 號、第 WO 2021/074620 號。作為另一個實例，可使用酶聯免疫吸附檢定(ELISA)，使用固定於受質上之經標記(例如，生物素標記)之輔抑制因子肽(例如，BCOR)及經標記(例如，FLAG 標記)之 BCL6 (例如，其結構域，諸如 BTB 結構域)計算 IC_{50} 值，其中式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物可用於防止輔抑制因子肽與 BCL6 之間的相互作用，且可使用針對 BCL6 構築體之抗體(例如，抗 FLAG 抗體)量測輔抑制因子肽與 BCL6 之間的相互作用。參見例如 Kamada, Yusuke 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 60.10 (2017): 4358-4368。作為又一個實例，可使用螢光偏振檢定，用螢光標記之輔抑制因子肽(例如，SMRT)計算 IC_{50} 值，其中式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物可用於防止輔抑制因子肽與 BCL6 之間的相互作用。參見例如國際公開案第 WO 2019/119144 號。作為另一個實例，可使用 BRET (生物發光共振能量轉移)檢定計算細胞 IC_{50} 值，其中可將與 NanoLuc 或 HaloTag 互補融合之編碼 BCL6 及輔抑制因子肽(例如，SMRT)之載體插入細胞中。可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理細胞，以確定化合物對抑制 BCL6-輔抑制因子相互作用之影響。參見例如國際公開案第 WO 2018/215798 號及第 WO 2019/197842 號。在另一個實例中，可使用螢光素酶檢定計算 BCL6 抑制因子功能抑制之 IC_{50} 值，其中對細胞進行工程改造以在一或多個 BCL6 抑制因子位點控制下表現螢光素酶，且可將細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-

3)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，以確定化合物對 BCL6 抑制因子功能之影響。參見例如國際公開案第 WO 2019/119144 號、第 WO 2019/119145 號、第 WO 2019/153080 號。

【0180】　評價式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的另一種示例性方式為使用諸如 RT-PCR 之方法量測典型地由 BCL6 抑制之基因(例如，*p53*、*ATR*、*CXCR3*、*CD69* 及 *CDKN1A*)的誘導(例如，倍數誘導) 參見例如 Guo, Weikai 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695。

【0181】　用於確定式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之效力的一種示例性檢定包括量測式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對細胞增殖及/或存活力之影響。細胞增殖檢定可按許多格式進行，包括 2D 及 3D。類似地，細胞增殖檢定可用任何適當細胞株進行，包括例如 A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2。在一些實施例中，不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)。作為一個說明性實例，3D 細胞增殖檢定可包括使細胞在 3D 培養基中生長，使細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化

合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，使用適當試劑(例如，CELLTITERGLO® 3D)量測細胞增殖，接著將來自使用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實驗的信號與來自對照實驗(例如，缺乏式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之信號進行比較。作為另一個說明性實例，2D 細胞增殖檢定可包括將細胞鋪於生長表面上，視情況使細胞生長一段時間，使細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，使用適當試劑(例如，CELLTITERGLO®)量測細胞增殖，接著將來自使用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實驗的信號與來自對照實驗(例如，缺乏式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之信號進行比較。額外細胞存活力檢定包括 MTT 檢定，其為基於四唑鎓染料 MTT (溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓)還原成不溶性紫色甲瓚之比色檢定，且基於相關四唑鎓鹽之其他類似檢定、ATPlite 檢定及其他方法在此項技術中為已知的。參見例如**實例 B2**。亦參見例如 Guo, Weikai 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695；McCoull, William 等人, *ACS Chemical Biology* 13.11 (2018): 3131-3141；Lloyd, Matthew G.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 64.23 (2021): 17079-17097；Bellenie, Benjamin R.等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.8 (2020): 4047-4068；及國際公開案第 WO 2018/215798 號、第 WO 2018/215801 號、第 WO 2018/219281 號、第 WO 2019/119145 號、第

WO 2019/153080 號及第 WO 2020/104820 號。

【0182】 細胞存活力檢定可用於量測式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對細胞死亡之影響。舉例而言，可將表現 BCL6 蛋白質之細胞(例如，A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2 細胞)與多種濃度之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，接著暴露於偵測試劑(例如，使用 CELLTITER-GLO®細胞存活力檢定套組)以確定細胞存活力。在一些實施例中，可將對細胞存活力之影響與可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)之不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株進行比較。

【0183】 細胞存活力檢定可用於量測式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽與額外治療劑組合對細胞死亡之影響。舉例而言，可將表現 BCL6 蛋白質之細胞(例如，A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL 或 WSU-DLCL2 細胞)在 7x7 劑量矩陣中在多種濃度之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑(例如，本文所述之額外治療劑中之任一者) (例如，

自 316 nM 半對數稀釋至 1 nM)下培育(例如，72 小時或 120 小時)，接著暴露於偵測試劑(例如，使用 CELLTITER-GLO®細胞存活力檢定套組)以確定細胞存活力。可由 Bliss 獨立模型評估組合活性：負值指示拮抗作用，正值為協同作用，且零值為相加活性。可加上劑量矩陣中之 Bliss 評分以得出「Bliss 總和」值來反映式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑在各細胞株中之總協同活性。在一些實施例中，不依賴於 BCL6 及/或不具有 BCL6 之顯著表現的細胞株可用作對照(例如，Toledo、H929、MM.1S 或 OPM2)。

【0184】　作為另一個實例，可在動物模型，例如源自細胞株(CDX)之異種移植模型(例如，使用已確立之癌細胞株，諸如 DB、DoHH2、OCI-Ly1、OCI-Ly7、RL、Pfeiffer、SU-DHL-5、SU-DHL-6、WSU-DLCL2、REH、BALL-1、RS4;11、SEMK2、KOPN8、NALM-6、KASUMI-2、RCH-ACV、SUP-B15、BV-173、TOM-1、NALM-20、NALM-21、MUTZ-5 或 MHH-CALL-4 (例如，OCI-Ly1、OCI-Ly7、SU-DHL-5、SU-DHL-6、WSU-DLCL2、DB、RL、Pfeiffer 或 DoHH2))、遺傳工程改造之小鼠模型(GEMM)或源自患者之異種移植(PDX)模型中評價式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的效力及/或功效。舉例而言，PDX 模型可在免疫缺陷小鼠(例如，無胸腺裸、遠親雜交同型接合(例如，Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu})或 Fox Chase SCID (CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl)小鼠)中操作。小鼠可為雌性，在腫瘤植入時為 6-12 週齡，且隨意獲取食物及水。可將約 70 mg 腫瘤皮下植入各小鼠之右側腹中。在植入之後，可每週量測腫瘤且一旦腫瘤體積達到 150-300 mm^3，即可將小鼠隨機分至處理組及對照組中。在一些實施例中，可添加一或多個實驗臂以評價藥物動力學及/或藥效學。

可用式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如，經由 IP 或 PO 投與)且視情況用額外療法或治療劑(例如，本文所述之額外療法或治療劑中之任一者)處理小鼠。在整個研究中，可每週記錄小鼠之健康狀況、體重及腫瘤體積。可在 28 天或當腫瘤達到 1 cm^3 時處死小鼠，且可評價腫瘤(例如，由腫瘤重量、由腫瘤體積)。在各研究結束時，可計算各處理臂之最佳反應。最佳反應定義為Δ體積$_t$ ($t \geq 10$ 天)之最小值。可比較對照臂與處理臂之間的最佳反應以確定處理是否優於對照。在一些實施例中，亦可在各研究結束時收集腫瘤樣品且可量測相關蛋白質(例如，BCL6)以確定處理與對照相比是否具有較佳蛋白質調節型態。在一些實施例中，亦可在各研究結束時收集腫瘤樣品及/或血液樣品且分析改變之基因表現活性(例如，改變之 ARID3A、ARID3B、ATR、B2M、BANK1、BATF、BCL11A、BCL2、BCL2A1、BLIMP1、Bml1、CASP8、CCND1、CCND2、CCR6、CCR7、CD38、CD44、CD69、CDKN1A、CDKN1B、CFLAR/FLIP、CHEK1、CXCR4、CXCR5、DR5、EBI2、ETV6、FCMR、FGD4、ID2、IFITM1、IFITM2、IFNAR2、IFNGR1、IL10、IL10RB、IL7R、CXCL10、IRF1、IRF4、IRF7、IRF9、JAK3、JARID2、JUN、KLF2、LITAF、MCL1、MIP-1a、MYC、MYD88、NFKBIE、NOTCH2、PDL1、PIM1、PPP3R1、PRDM1、PTEN、S1PR1、SHP1、STAT1、STAT3、STAT5A、TLR1、TLR4、TLR7、TLR9、TNF-R2、TOX、TP53、ZEB2 及/或 ZNF608 表現水準)。對於藥物動力學及藥效學研究，可在與功效研究相同或不同之時間點自小鼠獲得腫瘤及/或血液樣品。舉例而言，對於藥物動力學及藥效學研究，可在第 1 天、第 3 天及/或第 5 天自小鼠獲得腫瘤及/或血液樣品，在給藥後 6、12 及/或 24 小時進行收集，且可在腫瘤樣品中量測相關蛋白質，且可對血液樣品或其一部分(例如，血漿)進行藥物動力學研究。在一些實施例中，PDX 為以下疾病之模型：B-ALL(例如，費城染色體

陽性 B-ALL、費城染色體陰性 B-ALL，或具有 MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合之 B-ALL)、DLBCL、FL、MCL、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)或外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH)、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或非特指型 PTCL (PTCL-NOS))。參見例如 Guo, Weikai 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 63.2 (2020): 676-695。

【0185】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在自體免疫疾病模型中展現活性。示例性檢定可見於例如國際公開案第 WO 2020/014599 號及第 WO 2021/074620 號中。

【0186】 在一些實施例中，可評估式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用 T 細胞依賴性抗原(例如，鑰孔戚血藍蛋白(KLH))激發後之動物(例如，小鼠)中調節(例如，減少) IgG 抗體產生及/或調節(例如，減少)生發中心形成的能力。舉例而言，可向小鼠(例如，C57BL/6 小鼠)投與 KLH，繼而投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間(例如，14 天)。處死後，可例如藉由 ELISA 分析來自小鼠之血清樣品中對 KLH 具有特異性之 IgG。類似地，可使用免疫組織學染色，使用例如花生凝集素(PNA)偵測生發中心。參見例如 WO 2020/014599 之實例 1。

【0187】 在一些實施例中，可評估式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用抗原進行免疫後之動物(例如，小鼠)中調節

(例如，減少)生發中心 B 細胞之數目的能力。舉例而言，可用完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant，CFA)對動物(例如，小鼠)進行免疫，且在一段時間(例如，8 天)後，可處死動物且收集脾。可將脾加工成懸浮液且在式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽存在下培養。接著可分析細胞，例如，生發中心 B 細胞之數目(例如，藉由流式細胞術使用譜系標誌 GL7 及 CD95)。參見例如 WO 2021/074620。

【0188】　在一些實施例中，可評估式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在自體免疫疾病之動物模型中改善自體免疫疾病之一或多種症狀、生物標誌或其他徵象的能力。

【0189】　實驗性自體免疫腦炎(EAE)可用作 CNS 之發炎性疾病之動物模型，包括多發性硬化症(MS)及視神經脊髓炎。在一些情況下，可在動物(例如，小鼠)中誘導 EAE，例如，經由用重組人類髓磷脂寡樹突細胞醣蛋白(MOG)或其片段(例如，MOG_{1-125})、髓磷脂鹼性蛋白及/或蛋白脂質蛋白進行免疫。誘導 EAE 之後，可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理動物。可由例如 EAE 嚴重度、B 細胞耗竭或兩者來評價動物。參見例如 Constantinescu, Cris S.等人, *British Journal of Pharmacology* 164.4 (2011): 1079-1106；Monson, Nancy L.等人, *PloS One* 6.2 (2011): e17103。

【0190】　在一些實施例中，自體免疫疾病為抗合成酶症候群。舉例而言，可在易感小鼠(例如，C57BL/6、B6.G7 及/或 NOD.*Idd3/5*)中藉由用組胺醯基-tRNA 合成酶(例如，鼠類組胺醯基-tRNA 合成酶或人類組胺醯基-tRNA 合成酶)或其片段進行免疫來誘導抗合成酶症候群模型。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式

(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理可在免疫時開始且繼續一段時間(例如，短期(例如，10-14 天)或長期(例如，8-16 週))，接著可處死小鼠。可評價小鼠之例如組胺醯基-tRNA 合成酶特異性抗體產生(例如，經由免疫沈澱、ELISA 及/或流式細胞術)、組織(例如，肺及/或肌肉)發炎(例如，藉由病理學家檢查)或其組合。參見例如 Katsumata, Yasuhiro 等人, *Journal of Autoimmunity* 29.2-3 (2007): 174-186；Katsumata, Yasuhiro 等人, *Journal of Autoimmunity* 29.2-3 (2007): 174-186；Ascherman, Dana P. *Current Rheumatology Reports* 17 (2015): 1-7；及 Konishi, Risa, Yuki Ichimura 及 Naoko Okiyama. *Immunological Medicine* 46.1 (2023): 9-14。

【0191】　在一些實施例中，自體免疫疾病為關節炎(例如，類風濕性關節炎或發炎性關節炎)。舉例而言，可在易感小鼠(例如，DBA/1 或 HLA-DR)中藉由用 II 型膠原(CII)進行免疫來誘導一種類風濕性關節炎小鼠模型，膠原誘導性關節炎(CIA)。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理可在免疫時開始且繼續一段時間(例如，6 週)。可評價小鼠之例如臨床評分(例如，關節炎肢體發炎、足厚度、爪體積(例如，使用體積描記器)或其組合)、CII 特異性抗體產生、B 細胞耗竭或其組合。參見例如 WO 2020/014599 之實例 2；Brand, David D.等人, *Nature Protocols* 2.5 (2007): 1269-1275。額外關節炎動物模型(例如，發炎性關節炎)在此項技術中為已知的，諸如 K/BxN 小鼠。在一些實施例中，可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理此類小鼠，且例如以類似於 CII 免疫小鼠之方式進行評價，或另外針對自體抗體，諸如針對葡萄糖-6-磷酸異構酶進行效價測定。參見例如 Huang, Haochu, Christophe Benoist 及 Diane Mathis. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences 107.10 (2010): 4658-4663；及 Pigott, Elizabeth 及 Laura Mandik-Nayak. Arthritis & Rheumatism 64.7 (2012): 2169-2178。

【0192】 在一些實施例中，自體免疫疾病為移植物抗宿主病(例如，慢性移植物抗宿主病)。在一些情況下，移植物抗宿主病之動物模型可在用高劑量環磷醯胺及致死性全身照射(TBI)調節之動物(例如，小鼠)中，該等動物用視情況包括同種異體脾細胞或經純化之 T 細胞的骨髓挽救。繼而可投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間。可藉由例如肺功能測試，藉由免疫組織化學以評價自體抗體之存在，或藉由檢查脾切片之生發中心，包括例如檢查 B 細胞耗竭(例如，生發中心 B 細胞耗竭)來評價動物。參見例如 Srinivasan, Mathangi 等人, *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 119.6 (2012): 1570-1580；及 Paz, Katelyn 等人, *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 133.1 (2019): 94-99。亦參見例如 Dubovsky, Jason A.等人, *The Journal of Clinical Investigation* 124.11 (2014): 4867-4876。

【0193】 在一些實施例中，自體免疫疾病為 IgG4 相關疾病(IgG4-RD)。在一些情況下，可藉由向小鼠注射來源於人類 IgG4-RD 患者之 IgG (例如，IgG1 及/或 IgG4)而產生 IgG4-RD 動物模型。可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理此類小鼠。可藉由量測例如胰臟及/或唾液組織損傷、B 細胞耗竭或兩者來評價動物。參見例如 Shiokawa, Masahiro 等人, *Gut* 65.8 (2016): 1322-1332。

【0194】 在一些實施例中，自體免疫疾病為狼瘡(例如，紅斑狼瘡)。在一些情況下，狼瘡動物模型為 MRL/*lpr* 小鼠，其可展現出 Tfh 相關分子，諸如 ICOS、PD-1、BCL-6 及 IL-21 之高表現且產生針對核組分之自體抗體，發展成腎炎、關

節炎及皮膚病變。可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理此類小鼠。可藉由例如量測 B 細胞耗竭(例如，生發中心 B 細胞耗竭)，鑑定腎小球腎炎之存在及/或嚴重度、自體抗體效價(例如，抗 RNA 抗體效價、抗核抗體效價及/或抗 dsDNA 抗體效價)、IL-21 表現及/或經活化之 CD4+ T 細胞量來評價動物。參見例如 Ahuja, Anupama 等人, *The Journal of Immunology* 179.5 (2007): 3351-3361；Shen, Chunxiu 等人, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 25.17 (2021): 8329-8337；及 Marinov, Anthony D.等人, *Arthritis & Rheumatology* 73.5 (2021): 826-836。額外狼瘡動物模型在此項技術中為已知的，諸如 NZB/W 小鼠，其可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理，且以類似於 MRL/*lpr* 小鼠之方式進行評價。參見例如 Wang, Wensheng 等人, The *Journal of Immunology* 192.7 (2014): 3011-3020；及 Kansal, Rita 等人, Science Translational Medicine 11.482 (2019): eaav1648。

【0195】　在一些實施例中，自體免疫疾病為重症肌無力(例如，肌肉特異性酪胺酸激酶(MuSK)陽性重症肌無力)。舉例而言，可藉由用來自電鰩屬(*Torpedo*) (例如，加州電鰩(*Torpedo californica*))或電鰻屬(*Electrophorus*) (例如，電鰻(*Electrophorus electricus*))電器官之乙醯膽鹼受體、或重組乙醯膽鹼受體蛋白或其片段對動物進行免疫來產生重症肌無力之動物模型(例如，大鼠模型、小鼠模型或兔模型)。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理可例如在免疫後約 4 週開始，但有時可稍早或稍晚開始。可評價嚙齒動物之例如臨床評分(例如，抓握及/或舉起重物，同時觀察震顫、弓背姿勢、肌肉強度及疲勞徵象)、體重、複合肌肉動作電位(例如，使用肌電描記術)、

抗乙醯膽鹼受體抗體、B 細胞耗竭或其組合。參見例如 Mori, Shuuichi 等人, *The American Journal of Pathology* 180.2 (2012): 798-810；Xin, Ning 等人, *Molecular and Cellular Neuroscience* 58 (2014): 85-94；及 Losen, Mario 等人, *Experimental Neurology* 270 (2015): 18-28。

【0196】 在一些實施例中，自體免疫疾病為多發性硬化症(MS)。在一些實施例中，MS 為臨床孤立症候群(CIS)、復發緩解型 MS (RRMS)、原發性進行性 MS (PPMS)或繼發性進行性 MS (SPMS)。在一些實施例中，MS 動物模型可基於 EAE，例如，SJL/J 小鼠中之復發緩解型 EAE (例如，經由蛋白脂質蛋白(PLP)$_{139-151}$ 進行免疫)、C57BL/6J 小鼠中之慢性 EAE (例如，經由 MOG$_{35-55}$ 進行免疫)或基因轉殖小鼠中之 EAE (例如，經由表現與 MOG$_{35-55}$ 特異性反應之 Vα 及 Vβ 鏈之 T 細胞殖株，或 B 細胞重鏈敲入小鼠)。在一些實施例中，經由用小核糖核酸病毒，諸如泰勒氏鼠類腦炎病毒(Theiler's murine encephalitis virus)感染來產生動物(例如，小鼠)模型。在一些實施例中，藉由將 C57BL/6 小鼠用雙環己酮草醯雙腙(cuprizone)餵養(例如，0.2%持續 6 週)來產生動物(例如，小鼠)模型。在一些實施例中，經由溶血卵磷脂注射(例如，在 SJL/J 小鼠中)來產生動物(例如，小鼠)模型。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理後可繼之以例如分析動物之髓磷脂特異性 T 細胞水準、B 細胞耗竭、炎性病變減少、軸索變性、雙環己酮草醯雙腙或溶血卵磷脂誘導之脫髓鞘的保護或逆轉，或其組合。參見例如 Procaccini, Claudio 等人, *European Journal of Pharmacology* 759 (2015): 182-191。

【0197】 在一些實施例中，自體免疫疾病為視神經脊髓炎(NMO)。在一些情況下，NMO 動物模型包括向各種 CNS 組織(諸如腦)投與針對星形細胞水通道水孔蛋白-4 (AQP4) (稱為 AQP4-IgG 或 NMO-IgG)之抗體。在一些實施例中，向患

有 EAE 之動物投與抗體。AQP4-IgG 可為重組的或來源於人類 NMO 患者。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽化合物處理後可繼之以例如分析處死之動物的星形細胞脫髓鞘之減緩或逆轉、巨噬細胞數、經活化之小神經膠質細胞數、經活化之嗜中性粒細胞數、B 細胞耗竭或其組合。參見例如 Bennett, Jeffrey L.等人, *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 66.5 (2009): 617-629；Saini, Harleen 等人, *BMC Neurology* 13.1 (2013): 1-9；Oji, Satoru 等人, *PloS One* 11.3 (2016): e0151244；Peschl, Patrick 等人, Journal of Neuroinflammation 14.1 (2017): 1-14；及 Duan, Tianjiao 及 Alan S. Verkman. *Brain Pathology* 30.1 (2020): 13-25。

【0198】 在一些實施例中，自體免疫疾病為天疱瘡(例如，尋常型天疱瘡)。在一些情況下，可使用外周淋巴細胞自 *Dsg3* 剔除動物向免疫缺陷但橋粒芯蛋白 3 表現受體小鼠之授受性轉移以在受體動物中創造人工免疫狀態來產生天疱瘡之動物(例如，小鼠)模型。在一些情況下，可使用具有表現天疱瘡相關 HLA-DRB1*0402 對偶基因之 MHC II 類-空背景之動物來產生天疱瘡之動物(例如，小鼠)模型，該動物在用重組人類 DSG3 進行免疫後產生抗人 DSG3 抗體。用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理此等模型後可繼之以例如分析動物之 B 細胞庫的抗橋粒芯蛋白 B 細胞殖株、B 細胞耗竭或兩者。參見例如 Kasperkiewicz, Michael 等人, *Nature Reviews Disease Primers* 3.1 (2017): 1-18。

【0199】 在一些實施例中，自體免疫疾病為修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)。在一些情況下，修格蘭氏症候群動物模型為 NOD 小鼠，其有時具有

進一步遺傳操縱或雜交(例如，NOD.B10.H2^b 或 C57BL/6.NOTDc3.NODc1t)以囊括症候群之症狀。可用式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理此類小鼠。可評價動物之例如唾液腺及淚腺分泌流速、唾液蛋白含量、針對外分泌腺蛋白之自體抗體(例如，抗修格蘭氏症候群 A (SSA)抗體、抗修格蘭氏症候群 B (SSB)抗體及/或抗蕈毒鹼乙醯膽鹼 3 受體(M3R)抗體)、B 細胞耗竭或其組合。Robinson, Christopher P.等人, *Arthritis & Rheumatism* 41.1 (1998): 150-156；Cha, Seunghee 等人, *Arthritis & Rheumatism* 46.5 (2002): 1390-1398；及 Ohno, Seiji 等人, *Autoimmunity* 45.7 (2012): 540-546。修格蘭氏症候群之額外動物模型在此項技術中為已知的且包括例如 NFS/*sld* 小鼠、IQI/*Jic* 小鼠、Aly/*aly* 小鼠及用 M3R 肽進行免疫之小鼠，在一些情況下，可評價該等小鼠之與 NOD 小鼠相同之參數。參見例如 Iizuka, Mana 等人, *Journal of Autoimmunity* 35.4 (2010): 383-389；及 Park, Young-Seok, Adrienne E Gauna 及 Seunghee Cha. *Current Pharmaceutical Design* 21.18 (2015): 2350-2364。

【0200】　可在動物模型，例如小鼠模型、大鼠模型、犬模型或非人類靈長類動物(例如，食蟹猴)模型中評價式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的藥物動力學參數。可在動物模型(例如，雄性 CD-1 小鼠)中藉由以下兩種示例性遞送途徑進行藥物動力學(PK)研究：靜脈內(IV)注射及經口(PO)，例如經口管飼。使 IV 組中之動物(例如，n = 3)自由獲取食物及水；使 PO 組之動物自由獲取食物或在給藥前禁食 6-8 小時。可將式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配於溶液中以用於 IV 途徑且調配於溶液或懸浮液中以用於 PO 途徑。在實驗當天，對於 IV 途

徑可經由靜脈注射(例如，1 mg/kg)或對於 PO 途徑可經由經口管飼(例如，3 至 90 mg/kg，或 3 至 10 mg/kg，諸如 10 mg/kg)投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些情況下，在給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前(例如，之前 16 小時)可向動物經口預先給與細胞色素 P450 抑制劑(例如，1-胺基苯并三唑)。可經由連續放血(例如，在給藥後 0.83 至 24 小時之 8 個時間點)收集血液樣品。在各時間點，可在含有抗凝血劑(例如，K_2EDTA)之管中收集(例如，經由隱靜脈)血液(例如，約 30 μL 至約 125 μL，或約 75 μL 至約 125 μL)。可將血液樣品置於濕冰上且進行離心(例如，2000 x *g* 持續 4-10 分鐘)以獲得血漿樣品。可對血漿樣品進行稀釋(例如，用等體積之 pH 3.0 磷酸鹽緩衝液或用等體積之 pH 5.0 檸檬酸鈉)且進行 LC-MS/MS 以用於樣品分析。可使用非隔室模型计算藥物動力學參數，包括清除率(CL)、分佈體積(V_d)、最大血漿濃度(C_{max})、最大血漿濃度時間(t_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、曲線下面積(AUC)及經口生物可用率(%F)。

【0201】　在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 4%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 10%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 20%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，

式(**I-b-1**)或(**I-b-2**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 30%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 40%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 60%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 80%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 4%至約 90% (例如，約 4%至約 80%、約 4%至約 60%、約 4%至約 40%、約 4%至約 20%、約 4%至約 10%、約 20%至約 40%、約 40%至約 60%、約 60%至約 80%或約 70%至約 90%)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 4%至約 20%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 20%至約 40%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 40%至約 60%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 50%至約 80%。

【0202】 在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽不為人類細胞色素 P450 酶之受質。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽不為人類細胞色素 P450 酶之受質，其中≥ 25%之清除率歸因於彼酶。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽不為一或多種人類細胞色素 P450 酶之抑制劑及/或誘導劑。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽不為一或多種人類細胞色素 P450 酶之抑制劑及/或誘導劑，其中一或多種人類細胞色素 P450 酶之 IC_{50} 及/或 EC_{50} 分別為顯著高於臨床相關劑量之式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之估算游離部分濃度的濃度。

【0203】 示例性人類細胞色素 P450 酶包括 CYP1、CYP2 及 CYP3 家族中之彼等。舉例而言，CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2J2、CYP2S1、CYP2E1、CYP3A4 及 CYP3A5 中之任一者。在一些實施例中，並非單一細胞色素 P450 酶負責式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的大於或等於 25%消除。可使用任何適當檢定，諸如由 U.S. F.D.A.在 2020 年 1 月提供之指導文件「活體外藥物相互作用研究 - 細胞色素 P450 酶及轉運體介導之藥物

相互作用」中所述之彼等來確定細胞色素 P450 抑制及/或誘導活性。舉例而言，可在活體外研究中以可逆及時間依賴性兩種方式進行細胞色素 P450 抑制評價。在活體外抑制研究中，可計算在不存在及存在式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的情況下酶促路徑之探針受質之內在清除率值的比率；對於可逆抑制，此比率稱作 R_1，其中 $R_1 = 1 + (I_{max,u}/K_{i,u})$，且 $I_{max,u}$ 為式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的最大未結合血漿濃度，且 $K_{i,u}$ 為活體內確定之未結合抑制常數。具體而言，對於 CYP3A，可計算 $R_{1,gut}$，其中 $R_{1,gut} = 1 + (I_{gut} + K_{i,u})$，且其中 I_{gut} 為式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的腸腔濃度，以劑量/250mL 計算。可類似地計算時間依賴性抑制比率 R_2，其中 $R_2 = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$，且 kobs 為受影響之細胞色素 P450 之觀測(表觀一級)失活速率，由 $k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_{I,u} + 50 \times I_{max,u})$計算，$k_{deg}$ 為受影響之細胞色素 P450 之表觀一級降解速率常數，$K_{I,u}$ 為引起半最大失活之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的未結合濃度，且 k_{inact} 為最大失活速率常數。若 $R_1 \geq 1.02$，$R_2 \geq 1.25$，及/或 $R_{1,gut} \geq 11$，則式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為細胞色素 P450 之抑制劑，且可使用機械模型及/或用敏感指數受質進行臨床 DDI 研究來進一步研究藥物-藥物相互作用(DDI)潛力。舉例而言，可經由倍數變化法進行細胞色素 P450 誘導評價，其中藉由使用自用以校準系統之已知陽性及陰性對照所確定之

截止值確定當與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育時細胞色素 P450 酶 mRNA 水準之倍數變化。舉例而言，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽應視為誘導劑，條件為：(1)其以濃度依賴性方式增加細胞色素 P450 酶之 mRNA 表現；及(2)細胞色素 P450 mRNA 表現相對於媒劑對照之倍數變化≥藥物之預期肝濃度之 2 倍。作為另一個實例，可藉由相關法進行細胞色素 P450 誘導評價，其中相關法用於根據相關誘導評分(RIS)之校準曲線或相同細胞色素 P450 之一組已知誘導劑之 $I_{max,u}/EC_{50}$ 預測式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的臨床誘導效應量值(例如，在存在及不存在誘導劑之情況下指數受質之 AUC 比率)。若預測量值大於預定義截止值(例如，AUC 比率≤0.8)，則認為式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽在活體內具有誘導潛力。

【0204】　在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽不為 hERG 抑制劑。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以大於 60 nM (例如，大於 100 nM、300 nM、500 nM、1 μM、3 μM、5 μM、10 μM、20 μM 或 30 μM)之 IC_{50} 抑制 hERG。舉例而言，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-**

2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以大於 500 nM (例如，1 μM、3 μM、5 μM、10 μM、20 μM 或 30 μM)之 IC_{50}抑制 hERG。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以大於 1 μM (例如，大於 3 μM、5 μM、10 μM、20 μM 或 30 μM)之 IC_{50}抑制 hERG。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以大於 10 μM (例如，大於 20 μM 或 30 μM)之 IC_{50}抑制 hERG。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以大於 30 μM 之 IC_{50}抑制 hERG。

【0205】　在一些情況下，異雙功能降解劑可誘導脫靶蛋白質降解。對於利用 CRBN 之異雙功能降解劑，可降解之常見脫靶蛋白質包括 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及/或 CK1α。一般據信此降解係歸因於異雙功能降解劑之 E3 結合部分，其有助於脫靶蛋白質與 CRBN 之間形成三元複合物。GSPT1 為轉譯終止因子，且 CK1α 為涉及於許多關鍵細胞過程(包括細胞週期進程及染色體分離)中之激酶；此兩者均為常用必需基因，因此，其中任一者或兩者之非所需降解可能導致非特異性細胞毒性。IKZF 蛋白質為在造血期間涉及細胞命運之鋅指轉錄因子，且此等蛋白質之降解已與血液毒性相關。參見例如 Moreau, Kevin 等人, *British Journal of Pharmacology* 177.8 (2020): 1709-1718。

【0206】　在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL6 蛋白質降解之強效及選擇性誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、

(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之鹽可選擇性地靶向 BCL6 蛋白質以使其降解超過第二種蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP (導管素(cathelicidin)抗微生物肽)、CCNA2 (週期蛋白-A2)、FSP1 (鐵死亡抑制蛋白 1，亦稱為 AIFM2)、JCHAIN (免疫球蛋白 J 鏈)、NLRP7 (含 NACHT、LRR、PYD 結構域蛋白 7)、PTTG1 (保全蛋白(securin))及/或 TPX2 (Xklp2 之靶向蛋白))。CAMP 為作為先天免疫系統之必要部分的抗微生物蛋白，且其結合至細菌脂多醣。CCNA2 控制細胞週期之 G1/S 及 G2/M 轉變期。FSP1 為作為鐵死亡抑制劑之氧化還原酶。JCHAIN 連接 IgM 或 IgA 之兩個單體單元；J 鏈連接之二聚體為 IgM 五聚體之成核單元，且 J 鏈連接之 IgA 二聚體誘導二聚體或更大聚合物。NLRP7 抑制 CASP1/半胱天冬酶-1 依賴性 IL1B 分泌。PTTG1 為染色體穩定性之關鍵且負向調控 TP53。TPX2 為有絲分裂紡錘體之正常組裝所需的。

【0207】　如本文所用，「選擇性」或「選擇性地」當在蛋白質降解檢定中提及式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，指示在蛋白質降解檢定中對於指定蛋白質相對於該檢定中之比較蛋白質至少 5 倍(例如，至少 10 倍、至少 25 倍、至少 50 倍或至少 100 倍)之優良效能。

【0208】　在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對 BCL6 蛋白質之效力(例如，奈莫耳效力)及針對第二種蛋白質之最小活性(例如，個位數微莫耳效力，例如，大於 1 μM (例如，大於 3 μM、5 μM、10 μM、20 μM 或 30 μM)之效力)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL6 蛋白質之強效降解且在降解(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)第二種蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、

CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)中具有最小效力。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)可展現 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍或 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現至多 1000 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)可展現約 2 倍至約 10 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現約 10 倍至約 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-**

b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現約100倍至約1000倍之BCL6蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現約1000倍至約10000倍之BCL6蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1及TPX2組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3及CK1α組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1及TPX2組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質為C6orf132。在一些實施例中，第二種蛋白質為CAMP。在一些實施例中，第二種蛋白質為CCNA2。在一些實施例中，第二種蛋白質為FSP1。在一些實施例中，第二種蛋白質為JCHAIN。在一些實施例中，第二種蛋白質為NLRP7。在一些實施例中，第二種蛋白質為PTTG1。在一些實施例中，第二種蛋白質為TPX2。

【0209】　在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對BCL6蛋白質之效力及針對第二種蛋白質之類似活性(亦即，針對BCL6蛋白質之更高活性相比針對第二種蛋白質之活性小於2倍且針對第二種蛋白質之更高活性相比針對BCL6蛋白質之活性不大於2倍)。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1及/或TPX2)降解之誘導(例如，如由Y_{min}、DC_{50}及/或D_{max}值所量測)可展現BCL6蛋白質降解之類似誘導(亦即，BCL6蛋白質降解之

更大誘導相比第二種蛋白質降解之誘導的差異小於 2 倍且針對第二種蛋白質之更高活性相比針對 BCL6 蛋白質之活性不大於 2 倍)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質降解之誘導可展現小於 2 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及 TPX2 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及 CK1α 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及 TPX2 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質為 C6orf132。在一些實施例中，第二種蛋白質為 CAMP。在一些實施例中，第二種蛋白質為 CCNA2。在一些實施例中，第二種蛋白質為 FSP1。在一些實施例中，第二種蛋白質為 JCHAIN。在一些實施例中，第二種蛋白質為 NLRP7。在一些實施例中，第二種蛋白質為 PTTG1。在一些實施例中，第二種蛋白質為 TPX2。

【0210】　在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對 BCL6 蛋白質之效力及針對第二種蛋白質之最小活性(例如，如藉由蛋白質體檢定所量測，例如，如在本文所述之蛋白質體檢定中所量測之蛋白質豐度降低< 20%)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL6 蛋白質之強效降解且在降解(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測)第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG 及/或 TPX2) (例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)中具有最小效力。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式

(I-1)、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍或 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現至多 1000 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現約 2 倍至約 10 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、

CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現約 10 倍至約 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於第二種蛋白質(例如，C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及/或 TPX2)降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現約 100 倍至約 1000 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及 TPX2 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及 CK1α 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質係選自由 C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1 及 TPX2 組成之群。在一些實施例中，第二種蛋白質為 C6orf132。在一些實施例中，第二種蛋白質為 CAMP。在一些實施例中，第二種蛋白質為 CCNA2。在一些實施例中，第二種蛋白質為 FSP1。在一些實施例中，第二種蛋白質為 JCHAIN。在一些實施例中，第二種蛋白質為 NLRP7。在一些實施例中，第二種蛋白質為 PTTG1。在一些實施例中，第二種蛋白質為 TPX2。

【0211】　在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對 BCL6 蛋白質之效力及針對任何其他可偵測蛋白質之最小活性(例如，如藉由蛋白質體檢定所量測，例如，如在本文所述之蛋白質體檢定中所量測之蛋白質豐度降低< 20%)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL6 蛋白質之強效降解且在降解(例如，如由蛋白質體檢

定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)任何其他可偵測蛋白質中具有最小效力。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於任何其他可偵測蛋白質降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於任何其他可偵測蛋白質降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍或 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於任何其他可偵測蛋白質降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現至多 1000 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於任何其他可偵測蛋白質降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現約 2 倍至約 10 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於任何其他可偵測蛋白質降解之誘導(例如，如由蛋白質體檢定中之豐度所量測，例如，如本文所述之蛋白質體檢定)可展現約 10 倍至約 100 倍之 BCL6 蛋白質降解之更大誘導。

【0212】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL6 蛋白質之強效降解且如由蛋白質體檢定中之豐度所量測在降解一或多種額外蛋白質中具有最小效力。示例性蛋白質體實驗如下。將 OCI-Ly1 (DSMZ: ACC 722)細胞與 100 nM 之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或二甲亞砜(DMSO)一起培育六小時。接著將細胞用磷酸鹽緩衝鹽酸洗滌兩次並收集。使細胞溶解以提取總蛋白質，且總蛋白質準備用於根據 EASYPEP™ MS 樣品製備套組(Fisher Scientific)之方案進行質譜分析。簡言之，將蛋白質用二硫蘇糖醇還原，用碘乙醯胺烷基化，且用胰蛋白酶及 LysC 酶消化。根據製造商方案用 TMTPRO™ 18plex 試劑(Fisher Scientific)標記所得肽。將來自各樣品之經標記肽以等體積混合在一起，且藉由基本逆相層析分離肽混合物。將總共 85 個級分合併成 18 個匯集之級分。用真空離心濃縮儀(centrivap)乾燥匯集之級分且再懸浮於 5%乙腈、0.1%甲酸中以用於質譜分析。藉由串聯質譜法使用 Vanquish Neo 層析系統(Fisher Scientific)及 Orbitrap FUSION™ LUMOS™質譜儀(Fisher Scientific)定量肽豐度。簡言之，將兩微克之總肽負載於兩釐米 C8 阱柱繼之以 50 釐米 C18 柱上。進行數據依賴性採集以獲得肽序列及豐度資訊。使用 PROTEOME DISCOVERER™ 軟體及智人蛋白質體數據庫(TaxID 9606)確定肽及蛋白質豐度，且將結果篩選至 FDR<0.01。將顯著性閾值設定為 p 值<0.001 及豐度倍數變化<50%。

【0213】 本文提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-**

2)、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之先前療法。

【0214】 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括作為單一療法，向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之先前療法。

【0215】 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括作為單一療法，向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之先前療法。

【0216】 本文提供式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)。

【0217】 本文提供式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療癌症(例如，本文

所提供之癌症中之任一者)之藥劑。

【0218】 本文提供式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)之藥劑。

【0219】 本文提供式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作藥劑。本文亦提供式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)之藥劑。

【0220】 本文提供式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)。

【0221】 如本文所用，癌症治療可包括原發性腫瘤(亦即，非轉移性癌症)之治療(例如，作為第一、第二、第三或稍後線路之療法，包括但不限於復發性/難治性背景)、轉移性(或繼發性)腫瘤之治療、新輔助療法(例如，在用額外療法或治療劑，諸如手術、輻射、化學療法或療法線路治療之前)、輔助療法(例如，在用額外療法或治療劑，諸如手術、輻射、化學療法或療法線路治療之後)，或維持療法(例如，在對額外療法或治療劑，諸如手術、輻射、化學療法或療法線路起反應之後治療)。

【0222】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合

物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療原發性腫瘤。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之療法。在一些實施例中，患者已接受化學療法、基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)，或兩者。在一些實施例中，患者已接受 R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基於細胞之療法，或其中兩者或更多者。在一些實施例中，患者已接受含利妥昔單抗(rituximab)之方案。在一些實施例中，患者已接受含奧妥珠單抗(obinutuzumab)之方案。在一些實施例中，患者已接受含莫妥珠單抗(mosunetuzumab)之方案。在一些實施例中，患者已接受含艾可瑞妥單抗(epcoritamab)之方案。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受一或多條線路之用於癌症之全身療法的患者。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受兩條或更多條線路之用於癌症之全身療法的患者。

【0223】　在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療轉移性腫瘤。在一些實施例中，個體關於轉移性腫瘤為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於繼發性腫瘤之療法。在一些實施例中，患者已接受化學療法、基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)，或兩者。在一些實施例

中，患者已接受 R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基於細胞之療法，或其中兩者或更多者。在一些實施例中，患者已接受含利妥昔單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含奧妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含莫妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含艾可瑞妥單抗之方案。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受一或多條線路之用於癌症之全身療法的患者。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受兩條或更多條線路之用於癌症之全身療法的患者。

【0224】　在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用作新輔助療法。在一些實施例中，新輔助療法在手術(例如，手術切除，諸如部分手術切除或完全、總體或全部手術切除)之前。在一些實施例中，新輔助療法在輻射療法之前。在一些實施例中，新輔助療法在化學療法之前。

【0225】　在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽為輔助療法。在一些實施例中，患者已接受化學療法、基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)，或兩者。在一些實施例中，患者已接受 R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基於細胞之療法，

或其中兩者或更多者。在一些實施例中，患者已接受含利妥昔單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含奧妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含莫妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含艾可瑞妥單抗之方案。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受一或多條線路之用於癌症之全身療法的患者。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受兩條或更多條線路之用於癌症之全身療法的患者。在一些實施例中，輔助療法在手術(例如，手術切除，諸如部分手術切除或完全、總體或全部手術切除)之後。在一些實施例中，輔助療法在輻射療法之後。在一些實施例中，輔助療法在化學療法之後。

【0226】　在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽為維持療法。在一些實施例中，患者已接受化學療法、基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)、幹細胞移植或其組合。在一些實施例中，患者已接受 R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基於細胞之療法，或其中兩者或更多者。在一些實施例中，患者已接受含利妥昔單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含奧妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含莫妥珠單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受含艾可瑞妥單抗之方案。在一些實施例中，患者已接受幹細胞移植。在一些實施例中，患者已接受基於細胞之療法(例如，CAR T 療法)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、

式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受一或多條線路之用於癌症之全身療法的患者。在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療已接受兩條或更多條線路之用於癌症之全身療法的患者。

【0227】　如本文所用，「單一療法」當提及式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，意指式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽為在治療週期中向個體投與之唯一治療劑或療法(例如，抗癌劑或療法)(例如，在治療週期中不向個體投與額外靶向治療劑、抗癌劑、化學治療劑或檢查點抑制劑)。如一般熟習此項技術者將理解，單一療法不排除共同投與用於治療與癌症或治療相關之副作用或一般症狀的藥劑，該等副作用或一般症狀諸如疼痛、皮疹、水腫、光敏、瘙癢、皮膚變色、頭髮脆弱、脫髮、脆指甲、裂指甲、指甲變色、角質層腫脹、疲勞、體重減輕、全身不適、呼吸短促、感染、貧血或胃腸症狀，包括噁心、腹瀉及食欲不振。

【0228】　如本文所用，「個體先前已接受一或多種用於癌症之治療劑或療法」意指在先前治療週期中，先前已向個體投與除式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的一或多種用於癌症之治療劑或療法(例如，抗癌劑或療法)。在一些實施例中，個體不能耐受一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法。在一些實施例中，個體對一或多種先前投與以用

於癌症之治療劑或療法不起反應。在一些實施例中，個體對一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法不充分起反應。在一些實施例中，個體已停止對一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法起反應。在一些實施例中，可由客觀準則(例如，腫瘤體積，或由諸如 RECIST 1.1 之準則)確定反應缺乏、反應不充分或反應中止。在一些實施例中，可由個體之醫師確定反應缺乏、反應不充分或反應中止。

【0229】 如本文所用，「個體關於癌症為初治的」意指先前未向個體投與一或多種用於癌症之治療劑或療法。

【0230】 對於本文所述之實體腫瘤中之任一者，實體腫瘤可為原發性腫瘤或轉移性(或繼發性)腫瘤。如本文所用，「原發性」腫瘤為位於腫瘤開始生長(亦即，其所起源)之部位處之彼等。如本文所用，「轉移性」 (或「繼發性」)腫瘤為已自原始腫瘤部位擴散至其他身體部分之彼等。在一些實施例中，轉移性或繼發性腫瘤為與原發性腫瘤相同類型之癌症。在一些實施例中，轉移性或繼發性腫瘤在遺傳學上與原發性腫瘤不相同。

【0231】 在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症為乳癌(例如，侵襲性乳癌、侵襲性乳管癌)、中樞或外周神經系統組織癌(例如，腦癌(例如，星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、少突星形細胞瘤))、內分泌或神經內分泌癌(例如，腎上腺癌(例如，腎上腺皮質癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、多發性神經內分泌 I 型及 II 型腫瘤、副甲狀腺癌、垂體腫瘤、甲狀腺癌(例如，乳突狀甲狀腺癌))、眼癌(例如，葡萄膜癌(例如，葡萄膜黑色素瘤))、胃腸癌(例如，肛門癌、膽管癌(例如，膽管細胞癌)、結腸直腸癌(例如，結腸腺癌、直腸腺癌、黏液腺癌、黏液癌)、食管癌(例如，食管腺癌)、膽囊癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質腫瘤、肝癌(例如，肝細胞癌、肝內膽管癌)、胰臟癌(例如，胰臟腺癌、胰島細胞癌)、小腸癌，或胃癌(例如，胃腺癌、胃戒環細胞癌))、生殖泌尿道癌

(例如，膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)、腎癌(例如，腎透明細胞癌、腎乳突狀細胞癌、腎嫌色細胞癌)、前列腺癌(例如，前列腺腺癌)、睪丸癌(例如，睪丸生殖細胞腫瘤)，或輸尿管癌)、婦科癌(例如，子宮頸癌(例如，子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸內腺癌、黏液癌)、卵巢癌(例如，漿液性卵巢癌、卵巢漿液性囊腺癌)、子宮癌(例如，子宮癌肉瘤、子宮內膜樣癌、子宮漿液性癌、子宮乳突狀漿液性癌、子宮體子宮內膜癌)，或陰門癌)、頭頸癌(例如，耳癌(例如，中耳癌)、頭頸鱗狀細胞癌、鼻腔癌、口腔癌、咽癌(例如，下咽癌、鼻咽癌、口咽癌)、血液癌(例如，白血病(例如，慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL) (例如，費城染色體陽性 ALL、費城染色體陰性 ALL)、急性骨髓性白血病(AML) (例如，急性前髓細胞白血病(APL))、慢性骨髓性白血病(CML))、淋巴瘤(例如，霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma) (例如，結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))、非霍奇金淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤(BL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH)、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或非特指型 PTCL (PTCL-NOS))、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)))，或骨髓瘤(例如，多發性骨髓瘤))、李-法美尼腫瘤(Li-Fraumeni tumor)、腸繫膜癌(例如，網膜癌、腹膜癌)、胸膜癌、呼吸道癌(例如，喉癌、肺癌(例如，肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC))、氣管癌)、肉瘤(例如，骨癌(例如，骨肉瘤、軟骨肉瘤)或軟組織肉瘤(尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、平滑肌肉瘤、黏液纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤))、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、胸腺癌(例如，胸腺瘤)，或其組合。

【0232】　在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，侵襲性乳癌、侵襲性乳管癌)、中樞或外周神經系統組織癌(例如，腦癌(例如，星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、少突星形細胞瘤))、內分泌或神經內分泌癌(例如，腎上腺癌(例如，

腎上腺皮質癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、甲狀腺癌(例如，乳突狀甲狀腺癌))、眼癌(例如，葡萄膜癌(例如，葡萄膜黑色素瘤))、胃腸癌(例如，膽管癌(例如，膽管細胞癌)、結腸直腸癌(例如，結腸腺癌、直腸腺癌、黏液腺癌、黏液癌)、食管癌(例如，食管腺癌)、肝癌(例如，肝細胞癌)、胰臟癌(例如，胰臟腺癌)，或胃癌(例如，胃腺癌、胃戒環細胞癌))、生殖泌尿道癌(例如，膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)、腎癌(例如，腎透明細胞癌、腎乳突狀細胞癌、腎嫌色細胞癌)、前列腺癌(例如，前列腺腺癌)，或睪丸癌(例如，睪丸生殖細胞腫瘤))、婦科癌(例如，子宮頸癌(例如，子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸內腺癌、黏液癌)、卵巢癌(例如，漿液性卵巢癌、卵巢漿液性囊腺癌)，或子宮癌(例如，子宮癌肉瘤、子宮內膜樣癌、子宮漿液性癌、子宮乳突狀漿液性癌、子宮體子宮內膜癌))、頭頸癌(例如，頭頸鱗狀細胞癌)、血液癌(例如，白血病(例如，慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL) (例如，B 細胞譜系 ALL (B-ALL)、費城染色體陽性 ALL (例如，費城染色體陽性 B-ALL)、費城染色體陰性 ALL (例如，費城染色體陰性 B-ALL))、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML))或淋巴瘤(例如，霍奇金淋巴瘤(例如，結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))、非霍奇金淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤(BL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH)、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或非特指型 PTCL (PTCL-NOS))、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL))))、呼吸道癌(例如，肺癌(例如，肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)))、肉瘤(例如，平滑肌肉瘤、黏液纖維肉瘤)、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、胸腺癌(例如，胸腺瘤)，或其組合。

【0233】　在一些實施例中，癌症為血液癌(例如，淋巴瘤(例如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤

(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH)、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或非特指型 PTCL (PTCL-NOS))、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL))或白血病(例如，慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL) (例如，B 細胞譜系 ALL (B-ALL)、費城染色體陽性 ALL (例如，費城染色體陽性 B-ALL)、費城染色體陰性 ALL (例如，費城染色體陰性 B-ALL))、慢性骨髓性白血病(CML)))、乳癌、胃腸癌、腦癌(例如，神經膠質母細胞瘤)或肺癌(例如，NSCLC)。在一些實施例中，癌症為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)或慢性骨髓性白血病(CML)。在一些實施例中，癌症為血液癌，其為 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 或 ALL (例如，B-ALL)。在一些實施例中，癌症為 FL 或 DLBCL。在一些實施例中，癌症為 DLBCL、FL、MCL 或 ALL (例如，B-ALL)。參見例如 Leeman-Neill 及 Bhagat, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 22.2 (2018): 143-152；Mlynarczyk 及 Melnick. *Immunological Reviews* 288.1 (2019): 214-239；Hurtz, Christian 等人, *Journal of Experimental Medicine* 208.11 (2011): 2163-2174；Deb, Dhruba 等人, *Cancer Research* 77.11 (2017): 3070-3081；Cardenas, Mariano G.等人, *Clinical Cancer Research* 23.4 (2017): 885-893；Walker, Sarah R.等人, *Oncogene* 34.9 (2015): 1073-1082；國際公開案第 WO 2021/080950 號、第 WO 2021/077010 號及第 WO 2022/221673 號。

【0234】　在一些實施例中，癌症為非霍奇金淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤(BL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、濾泡性淋巴瘤

(FL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH))，或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)))。在一些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為 B 細胞非霍奇金淋巴瘤。在一些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為 CD20 陽性的。在一些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為 CD20 陽性 B 細胞非霍奇金淋巴瘤。在一些實施例中，患者先前尚未針對非霍奇金淋巴瘤進行治療。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗或奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用 R-CHOP (RITUXAN® (利妥昔單抗)、環磷醯胺、羥基道諾黴素(hydroxydaunorubicin)、長春新鹼(vincristine)及普賴蘇(prednisone))或 G-CHOP (GAZYVA® (奧妥珠單抗))、環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及普賴蘇)治療。在一些情況下，患者先前已用依託泊苷(etoposide)及 R-CHOP (稱為 R-EPOCH)治療。在一些情況下，患者先前已用與來那度胺(lenalidomide)、維奈托克(venetoclax)、依布替尼(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)、奧妥珠單抗、泊洛妥珠單抗(polatuzumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)或莫妥珠單抗組合之 R-CHOP 治療。在一些實施例中，患者先前已用與或不與利妥昔單抗或奧妥珠單抗一起之環磷醯胺、長春新鹼及普賴蘇(CVP)治療。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者先前已用基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)治療。在一些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為非進展性(包括穩定性疾病)非霍奇金淋巴瘤。在一

些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為復發性或難治性非霍奇金淋巴瘤。在一些實施例中，患者為在含利妥昔單抗之方案後復發或對於含利妥昔單抗之方案難治之患者。在一些實施例中，患者為在含奧妥珠單抗之方案後復發或對於含奧妥珠單抗之方案難治之患者。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，癌症為非霍奇金淋巴瘤，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0235】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 之特徵為 *BCL2* 易位、*BCL6* 易位、*CD79B* 突變(例如，H225Y、A205D、Y196del、Y196F、Y196D、Y207X、Y196N、A205fs、Y196S、Y196H、A205fs、T206fs、H194_E197delinsQ、E197G、K219T、E192fs 或 Y196C)、*EZH2* 突變(例如，Y646F、Y646N、A682G 或 A692V 突變)、*MYC* 易位、*MYD88* 突變(例如，L265P 突變)、*NOTCH1* 突變(例如，Q2394X、Q2501X、Q2459X、Y2490X、G2427fs、Q2444X、P2514fs 或 P2517S)、*NOTCH2* 突變(例如，Q2285K、S2136fs、Q2361X、P2288fs、L2415fs、G2410fs、Q2409X、S2388X、I2304fs、Q2364X、Q2360fs、S2395X、E2261fs、M2267fs、Q2285fs、R2400X、P2303fs、Q2285fs、A2273fs、K2133fs、Q2389X、E2399X、E2290X、Q2325X、Y2340X、Y2392X 或 E2411fs)、*TP53* 突變(例如，R181C、E336A、R248W、P98fs、P152L、R280I、S149fs、P151H、G245D、Y236D、S127F、A161T、D148fs、M246I、Y126C、H179R、A159P、C238G、L93fs、Y220C、R283fs、G244D、G245S、E171X、R209X、T155_R156dup、E271K、R306X、G105D、L93fs、G262V、W53X、G244V、H214Y、R282W、R337C、Q331fs、R273G、R273C、C176Y、S215R、R213Q、I195T、G245R、I232T、R175H、

Y126D、R273H、R196X、Y205C、C141Y、C229X、Y126N、P278S、P151S、Y236H、R282G、Y103X、V216M、G244S、G266E、V173A、V173fs、I254S、T125M、R342X、P152fs、Y205D、V274L、L257P、C135Y、C176R、Y234N、R248Q、G244R、Y234H、R248G、M237I、R213X、E258D、V173M、L252_I254del、L252I、Y234C 或 C176F)、*17p* 缺失、*18q* 增加或其組合。在一些實施例中，DLBCL 具有 *BCL6* 重排、*NOTCH2* 突變(例如，Q2285K、S2136fs、Q2361X、P2288fs、L2415fs、G2410fs、Q2409X、S2388X、I2304fs、Q2364X、Q2360fs、S2395X、E2261fs、M2267fs、Q2285fs、R2400X、P2303fs、Q2285fs、A2273fs、K2133fs、Q2389X、E2399X、E2290X、Q2325X、Y2340X、Y2392X、E2411fs)或其組合。在一些實施例中，DLBCL 為具有生發中心 B 細胞(GCB)細胞起源之 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為 BN2 型 DLBCL (例如，具有 *BCL6* 重排及/或 *NOTCH2* 突變)。在一些實施例中，DLBCL 為 EZB 型 DLBCL (例如，具有 *EZH2* 突變及/或 *BCL2* 易位)。在一些實施例中，DLBCL 為 C1 基因簇 DLBCL (例如，具有 *BCL6* 重排及/或 *NOTCH2* 突變)。關於此等分類之額外描述，參見例如 Schmitz, Roland 等人, *New England Journal of Medicine* 378.15 (2018): 1396-1407；Chapuy, Bjoern 等人, *Nature Medicine* 24.5 (2018): 679-690。

【0236】　在一些實施例中，癌症為 FL。在一些實施例中，FL 具有 *BCL2* 易位(例如，t(14;18)易位)。在一些實施例中，FL 具有 *EZH2* 突變(例如，Y646F、Y646N、A682G 或 A692V 突變)。參見例如 Kridel, Robert, Laurie H. Sehn 及 Randy D. Gascoyne. *The Journal of Clinical Investigation* 122.10 (2012): 3424-3431。在一些實施例中，癌症為 FL，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0237】　在一些實施例中，癌症為 B-ALL。在一些實施例中，B-ALL 具有 *MLL*

重排(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合)，為前 B 細胞受體陽性的(前 BCR+)，具有費城染色體，為費城染色體樣的，依賴於 Ras 信號傳導，具有 *BCL2* 擴增，具有 *JAK2* 突變(伴有或不伴有高細胞介素受體樣因子 2 (CRLF2)表現)，或其組合。參見例如 Knight, Thomas 及 Julie Anne Elizabeth Irving. *Frontiers in Oncology* 4 (2014): 160；Geng, Huimin 等人, *Cancer Cell* 27.3 (2015): 409-425；Jain, Nitin 等人, *Blood*, 129.5 (2017): 572-581；及 Hurtz, Christian 等人, *Genes & Development* 33.17-18 (2019): 1265-1279。在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有 B-ALL 之患者。在一些實施例中，B-ALL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 B-ALL。

【0238】　在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑、化學治療劑、手術、輻射、多激酶抑制劑或其組合治療。

【0239】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL。在一些實施例中，患者先前尚未針對 DLBCL 進行治療。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗或奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合之來那度胺治療。在一些實施例中，患者先前已用環磷醯胺、長春新鹼及普賴蘇(CVP)，視情況與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合

治療。在一些實施例中，患者先前已用 R-CHOP (RITUXAN® (利妥昔單抗)、環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及普賴蘇)或 G-CHOP (GAZYVA® (奧妥珠單抗))、環磷醯胺、羥基道諾黴素、長春新鹼及普賴蘇)治療。在一些情況下，患者先前已用依託泊苷及 R-CHOP (稱為 R-EPOCH)治療。在一些情況下，患者先前已用與來那度胺、維奈托克、依布替尼、阿卡替尼、奧妥珠單抗、泊洛妥珠單抗、派姆單抗、德瓦魯單抗或莫妥珠單抗組合之 R-CHOP 治療。在一些實施例中，患者先前已用含利妥昔單抗之方案治療。在一些實施例中，患者先前已用含奧妥珠單抗之方案治療。在一些實施例中，患者先前已用含莫妥珠單抗之方案治療。在一些實施例中，患者先前已用含艾可瑞妥單抗之方案治療。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者先前已用基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)治療。在一些實施例中，DLBCL 為非進展性(包括穩定性疾病) DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，患者為在含利妥昔單抗之方案後復發或對於含利妥昔單抗之方案難治之患者。在一些實施例中，患者為在含奧妥珠單抗之方案後復發或對於含奧妥珠單抗之方案難治之患者。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且作為單一療法投與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學

上可接受之鹽用於治療患有 DLBCL 之患者。在一些實施例中，DLBCL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 DLBCL。

【0240】　在一些實施例中，癌症為 FL。在一些實施例中，患者先前尚未針對 FL 進行治療。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗或奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗或奧妥珠單抗單一療法治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合之苯達莫司汀(bendamustine)治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合(與利妥昔單抗組合有時稱為「R^2」)之來那度胺治療。在一些實施例中，患者先前已用環磷醯胺、長春新鹼及普賴蘇(CVP)，視情況與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合治療。在一些實施例中，患者先前已用 R-CHOP 或 G-CHOP 治療。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者先前已用基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)治療。在一些實施例中，非霍奇金淋巴瘤為非進展性(包括穩定性疾病) FL。在一些實施例中，FL 為復發性或難治性 FL。在一些實施例中，患者為在含利妥昔單抗之方案後復發或對於含利妥昔單抗之方案難治之患者。在一些實施例中，患者為在含奧妥珠單抗之方案後復發或對於含奧妥珠單抗之方案難治之患者。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，

癌症為 FL，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有 FL 之患者。在一些實施例中，FL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 FL。

【0241】　在一些實施例中，癌症為 BL。在一些實施例中，患者先前尚未針對 BL 進行治療。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗或奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗或奧妥珠單抗單一療法治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合之苯達莫司汀治療。在一些實施例中，患者先前已用 R-CHOP 或 G-CHOP 治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗、環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素(doxorubicin)及胺甲喋呤(methotrexate) (R-CODOX-M)治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗、異環磷醯胺(ifosfamide)、依託泊苷及阿糖胞苷(cytarabine) (R-IVAC)治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗與劑量調整之依託泊苷、普賴蘇穠(prednisolone)、長春新鹼、環磷醯胺及阿黴素(DA-EPOCH-R)一起治療。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者先前已用基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)治療。在一些實施例中，BL 為非進展性(包括穩定性疾病) BL。在

一些實施例中，BL 為復發性或難治性 BL。在一些實施例中，患者為在含利妥昔單抗之方案後復發或對於含利妥昔單抗之方案難治之患者。在一些實施例中，患者為在含奧妥珠單抗之方案後復發或對於含奧妥珠單抗之方案難治之患者。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，癌症為 BL，且作為單一療法投與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有 BL 之患者。在一些實施例中，BL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 BL。

【0242】　在一些實施例中，癌症為 PTCL (例如，具有 T 濾泡輔助表型之 PTCL (PTPCL-TFH)、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或非特指型 PTCL (PTCL-NOS))。在一些實施例中，患者先前尚未針對 PTCL 進行治療。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗或奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之利妥昔單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用作為單一療法或與額外療法或治療劑組合之奧妥珠單抗治療。在一些實施例中，患者先前已用利妥昔單抗或奧妥珠單抗單一療法治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合之苯達莫司汀治療。在一些實施例中，患者先前已用與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合(與利妥昔單抗組合有時稱為「R^2」)之來那度胺治療。在一些實施例中，患者先前已用環磷醯胺、長春新鹼及普賴蘇(CVP)，視情況與利妥昔單抗或奧妥珠單抗組合(分

別為 R-CVP 或 G-CVP)治療。在一些實施例中，患者先前已用 R-CHOP 或 G-CHOP 治療。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者先前已用基於細胞之療法(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)治療。在一些實施例中，PTCL 為非進展性(包括穩定性疾病) PTCL。在一些實施例中，PTCL 為復發性或難治性 PTCL。在一些實施例中，患者為在含利妥昔單抗之方案後復發或對於含利妥昔單抗之方案難治之患者。在一些實施例中，患者為在含奧妥珠單抗之方案後復發或對於含奧妥珠單抗之方案難治之患者。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，癌症為 PTCL，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有 PTCL 之患者。在一些實施例中，PTCL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 PTCL。

【0243】　在一些實施例中，癌症為 B-ALL。在一些實施例中，B-ALL 為費城染色體陽性 B-ALL。在一些實施例中，B-ALL 為費城染色體陰性 B-ALL。在一些實施例中，患者先前已接受化學療法。在一些實施例中，患者先前已用誘導、鞏固、強化及視情況維持之至少一個週期治療。在一些情況下，誘導療法可包括蒽環黴素(anthracycline)、長春新鹼、皮質類固醇及環磷醯胺。在一些實施例中，蒽環黴素為阿黴素。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)。

在一些情況下，阿黴素、長春新鹼、地塞米松及環磷醯胺之組合稱為 CVAD。在一些實施例中，誘導療法可進一步包括酪胺酸激酶抑制劑(例如，BCR-ABL 抑制劑用於具有此種融合之患者)。在一些實施例中，誘導療法可進一步包括天冬醯胺酸酶(例如，用於小兒患者)。在一些情況下，鞏固療法可包括胺甲喋呤、阿糖胞苷、長春新鹼、6-巰嘌呤、6-硫鳥嘌呤、環磷醯胺及依託泊苷。在一些實施例中，鞏固療法可進一步包括酪胺酸激酶抑制劑(例如，BCR-ABL 抑制劑用於具有此種融合之患者)。在一些實施例中，鞏固療法可進一步包括天冬醯胺酸酶(例如，用於小兒患者)。在一些情況下，強化療法可包括蒽環黴素、長春新鹼、皮質類固醇及環磷醯胺。在一些實施例中，強化療法可進一步包括酪胺酸激酶抑制劑(例如，BCR-ABL 抑制劑用於具有此種融合之患者)。在一些實施例中，強化療法可進一步包括天冬醯胺酸酶(例如，用於小兒患者)。典型地，與成人方案相比，小兒及青少年方案包括較高累積劑量之天冬醯胺酸酶及長春新鹼，但可具有較低累積劑量之蒽環黴素及環磷醯胺。在此等週期階段中之任一者中，可添加抗 CD20 免疫療法(例如，利妥昔單抗)以用於在細胞上表現 CD20 蛋白質之患者。參見例如 Muffly, Lori 及 Emily Curran. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book* 2019.1 (2019): 17-23。在一些實施例中，患者已接受一或多條線路之全身療法。在一些實施例中，患者已接受兩條或更多條線路之全身療法。在一些實施例中，B-ALL 為復發性或難治性 B-ALL。在一些此類實施例中，可由無進展存活期(PFS)、無事件存活期(EFS)、總存活期(OS)、治療失敗時間、反應率(例如，總反應率、完全反應、部分反應或其組合)、反應持續時間或其組合來量測治療作用。在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、

(I-a-2)、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療患有 B-ALL 之患者。在一些實施例中，B-ALL 為在兩條或更多條線路之全身療法後之復發性或難治性 B-ALL。

【0244】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：作為單一療法或與第一抗癌劑聯合，向已向個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間之個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0245】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：

(a) 向該個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間；及

(b) 在(a)之後，作為單一療法或與第一抗癌劑聯合，向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0246】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：

(a) 向該個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間；及

(b) 在(a)之後，作為單一療法或與第二抗癌劑聯合，向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0247】　在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每天一次(q.d.)給與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每天兩次(b.i.d.)給與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化

合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每天三次(t.i.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每天四次(q.i.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每隔一天(q.o.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每週一次(q.week)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每週兩次(b.i.w.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治療癌症之方法中之任一者的一些實施例中，向個體每週三次(t.i.w.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0248】 BCL6活性亦已牽涉於自體免疫中。參見例如Li, Qing等人, *European Journal of Immunology* 50.4 (2020): 525-536；Pearce, Andrew C.等人, *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021)；Venkatadri, Rajkumar等人, *European Journal of Immunology* 52.5 (2022): 825-834；Patel, Preeyam S.等人, *Science Advances* 8.25

(2022): eabo1782；Ding, Shu, Yu Rao 及 Qianjin Lu. *Cellular & Molecular Immunology* 19.7 (2022): 863-865。因此，本文亦提供一種治療有需要之個體之自體免疫疾患的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0249】　本文提供式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療自體免疫疾患(例如，本文所提供之自體免疫疾患中之任一者)。

【0250】　本文提供式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療自體免疫疾患(例如，本文所提供之自體免疫疾患中之任一者)之藥劑。

【0251】　本文提供式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療自體免疫疾患(例如，本文所提供之自體免疫疾患中之任一者)之藥劑。

【0252】　本文提供式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療自體免疫疾患(例如，本文所提供之自體免疫疾患中之任一者)之藥劑。

【0253】　本文提供式(I)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-

a-3)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾患(例如，本文所提供之自體免疫疾患中之任一者)。

【0254】 在一些實施例中，自體免疫疾患為獲得性血友病、阿迪森氏病(Addison's disease)、僵直性脊柱炎、抗嗜中性粒細胞細胞質抗體相關血管炎(ANCA 血管炎)、抗合成酶症候群、動脈粥樣硬化、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫硬化性膽管炎、自體免疫甲狀腺炎、自體免疫葡萄膜炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、瀰漫性硬皮病、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、移植物抗宿主病(GVHD) (例如，慢性移植物抗宿主病(cGVHD))、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、休氏症候群(Hughes' syndrome)、IgG4 相關疾病、免疫性血小板減少性紫癜(ITP)、發炎性腸病、局限性硬皮病、多發性硬化症、重症肌無力(MG)、視神經脊髓炎譜系障礙(NMOSD) (例如，視神經脊髓炎(NMO))、類天疱瘡、天疱瘡、惡性貧血、多肌炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病變、修格蘭氏症候群、全身性紅斑狼瘡、血小板減少性紫癜、1 型糖尿病、潰瘍性結腸炎、白斑病或其組合。在一些實施例中，自體免疫疾患為類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡或其組合。在一些實施例中，自體免疫疾患為 ANCA 血管炎、GVHD (例如，cGVHD)、重症肌無力、NMO 或其組合。在一些實施例中，自體免疫疾患為 ANCA 血管炎、抗合成酶症候群、關節炎(例如，類風濕性關節炎或發炎性關節炎)、GVHD (例如，cGVHD)、IgG4-RD、狼瘡(例如，紅斑狼瘡)、ITP、MG (例如，肌肉特異性酪胺酸激酶(MuSK)陽性 MG)、MS、NMOSD (例如，NMO)、天疱瘡(例如，尋常型天疱瘡)、修格蘭氏症候群或其組合。在一些實施例中，自體免疫疾患為 ANCA 血管炎、抗合成酶症候群、GVHD (例如，cGVHD)、

TIP、MG (例如，肌肉特異性酪胺酸激酶(MuSK)陽性 MG)、NMOSD (例如，NMO)、天疱瘡或其組合。在一些實施例中，自體免疫疾患為關節炎(例如，類風濕性關節炎或發炎性關節炎)、GVHD (例如，cGVHD)、IgG4-RD、狼瘡(例如，紅斑狼瘡)、MG (例如，肌肉特異性酪胺酸激酶(MuSK)陽性 MG)、MS、NMOSD (例如，NMO)、天疱瘡(例如，尋常型天疱瘡)、修格蘭氏症候群或其組合。參見例如 Pearce, Andrew C.等人, *Journal of Biological Chemistry* 297.2 (2021)；Ding, Shu, Yu Rao 及 Qianjin Lu, *Cellular & Molecular Immunology* (2022): 1-3；Lee, Dennis SW, Olga L. Rojas 及 Jennifer L. Gommerman, *Nature Reviews Drug Discovery* 20.3 (2021): 179-199；及國際公開案第 WO 2020/014599 號、第 WO 2021/074620 號。

【0255】 在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每天一次(q.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每天兩次(b.i.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每天三次(t.i.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每天四次(q.i.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每隔一天(q.o.d.)給與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、

(I-a-2)、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每週一次(q.week)給與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每週兩次(b.i.w.)給與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所提供之治疗自体免疫疾患之方法中之任一者的一些实施例中，向個體每週三次(t.i.w.)給與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0256】　本文亦提供一種治療有需要之個體之淋巴增生性病症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0257】　本文提供式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療淋巴增生性病症(例如，本文所提供之淋巴增生性病症中之任一者)。

【0258】　本文提供式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6))**或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)))**化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療淋巴增生性病症(例如，本文所提供之淋巴增生性病症中之任一者)之藥劑。

【0259】 本文提供式(I)(例如，式(I-1)、式(I-a)(例如，式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I-a-4)、(I-a-5)或(I-a-6))或式(I-b)(例如，式(I-b-1)或(I-b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療淋巴增生性病症(例如，本文所提供之淋巴增生性病症中之任一者)之藥劑。

【0260】 本文提供式(I)(例如，式(I-1)、式(I-a)(例如，式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I-a-4)、(I-a-5)或(I-a-6))或式(I-b)(例如，式(I-b-1)或(I-b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療淋巴增生性病症(例如，本文所提供之淋巴增生性病症中之任一者)之藥劑。

【0261】 本文提供式(I)(例如，式(I-1)、式(I-a)(例如，式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I-a-4)、(I-a-5)或(I-a-6))或式(I-b)(例如，式(I-b-1)或(I-b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療淋巴增生性病症(例如，本文所提供之淋巴增生性病症中之任一者)。

【0262】 在一些實施例中，淋巴增生性病症為愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr Virus)相關淋巴增生性病症。

【0263】 亦提供一種用於調節(例如，降低)細胞中之 BCL6 蛋白質活性的方法，該方法包括使該細胞與式(I)(例如，式(I-1)、式(I-a)(例如，式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I-a-4)、(I-a-5)或(I-a-6))或式(I-b)(例如，式(I-b-1)或(I-b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向個體投與有效量之式(I)(例如，式(I-1)、式(I-a)(例如，式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I-a-4)、(I-a-5)或(I-a-6))或式(I-b)(例如，式(I-b-1)或(I-b-2)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺

乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。如本文所用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中所指示之部分合在一起。舉例而言，使細胞與本文所提供之化合物「接觸」包括活體外或活體內向細胞投與本文所提供之化合物，包括例如將本文所提供之化合物引入含有細胞(例如，在培養物中生長或來源於患者)之樣品、類器官或生物體(例如，動物(例如，帶有腫瘤之動物)，或人類)中。

【0264】　亦提供一種調節(例如，降低)細胞中 BCL6 蛋白質之水準的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，與未接觸式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的細胞相比，BCL6 蛋白質之水準降低至少 30% (例如，至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%)。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含 BCL6 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0265】　亦提供一種誘導細胞中 BCL6 蛋白質之泛素化的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在

活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含 BCL6 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0266】　亦提供一種在細胞中形成包含 BCL6 蛋白質、式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質或其片段之三元複合物的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含 BCL6 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0267】　本文亦提供一種用於誘導哺乳動物細胞中 BCL6 蛋白質之降解的方法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0268】　本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文所定義之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、

(I-a-2)、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。

【0269】 本文進一步提供一種活體外或活體內增加細胞死亡之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文所定義之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。本文亦提供一種增加個體之腫瘤細胞死亡的方法。該方法包括以有效增加腫瘤細胞死亡之量向該個體投與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0270】 當用作藥品時，可依如本文所述之醫藥組合物形式投與式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

組合

【0271】 在本文所述之適應症中之任一者中，式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用作單一療法。在一些實施例中，可在投與額外治療劑或額外療法之前使用式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，可向有需要之個體投與一或多個劑量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例如，式**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-a-4)**、**(I-a-5)**或**(I-a-6)**)或式**(I-b)** (例如，式**(I-b-1)**或**(I-b-2)**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間，接著經歷腫瘤之至少部分切除。在一些實施例中，在腫瘤之至少部分切除之前，用一或多個劑量之式**(I)** (例如，式**(I-1)**、式**(I-a)** (例

如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療會減小腫瘤大小(例如，腫瘤負荷)。

【0272】　在一些實施例中，可向有需要之個體投與一或多個劑量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間，且經歷一或多輪輻射療法。在一些實施例中，在一或多輪輻射療法之前，用一或多個劑量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療會減小腫瘤大小(例如，腫瘤負荷)。

【0273】　在本文所述之任何方法之一些實施例中，與治療有效量之至少一種額外治療劑(例如，化學治療劑)組合投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0274】　額外治療劑之非限制性實例包括：RAS 路徑靶向之治療劑(例如，Ras/RAF/MEK/PI3K 路徑抑制劑(例如，Ras 抑制劑、KRas 靶向之治療劑、SOS1 抑制劑、SOS1/Ras 蛋白質-蛋白質相互作用抑制劑、SHP2 抑制劑、PI3K-AKT-mTOR 路徑抑制劑))、激酶靶向之治療劑(例如，MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、Raf 抑制劑(例如，BRaf 抑制劑)、PI3K 抑制劑、AKT 抑制劑、BTK 抑制劑、mTOR 抑制劑、CDK4/5 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、MET 抑制劑、JAK 抑制劑(例如，JAK2 抑制劑)、FAK 抑制劑、ErbB 家族抑制劑(例如，EGFR 抑制劑、Her2 抑制劑)、Src 抑制劑)、美尼蛋白(menin)抑制劑、mTORC1 抑制劑、YAP 抑制劑、蛋白酶體抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑、HSP90 抑制劑、PTEN 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑(例如，EZH1/2 或 EZH2 抑制劑)、信號轉導路徑抑制劑、

檢查點抑制劑、凋亡路徑調節劑(例如，BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑)、XPO1 抑制劑、類固醇、化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑，包括免疫調節性醯亞胺藥物(有時稱為「IMiD」或「CELMoD」)、免疫療法(例如，抗 PD1、抗 PD-L1、抗 CD19、抗 CD20、抗 CD22、抗 CD3、抗 CD30、抗 CD79B 或抗 CD47 療法，包括抗體(例如，靶向 PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B 或 CD47 中之一或多者的單靶向抗體，靶向 PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B 或 CD47 中之一或多者的雙特異性抗體(包括雙特異性 T 細胞嚙合劑(BiTE))，及併有 PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B 或 CD47 抗體中之一或多者的抗體-藥物結合物(ADC))或其抗原結合片段、PD-1 抑制劑或 PD-L1 抑制劑)、基於細胞之治療劑(例如，過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法)及放射療法。

【0275】 如本文所用，生物類似性抗體係指與參考抗體相比具有相同一級胺基酸序列，且視情況與參考抗體相比可能具有轉譯後修飾(例如，糖基化及/或磷酸化)之可偵測差異(例如，不同糖型)的抗體或抗原結合片段。

【0276】 在一些實施例中，額外治療劑為 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑(例如，JAK2 抑制劑)、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、美尼蛋白抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、MCL-1 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑(例如，EZH1/2 或 EZH2 抑制劑)、免疫調節性醯亞胺藥物、類固醇、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法或其組合。

【0277】 不受任何特定理論約束，據信靶向 BCL6 可引起其典型地抑制之基因，諸如 *BCL2* 的誘導。在一些實施例中，額外治療劑為 BCL-2 抑制劑(例如，維奈托克、納維托克(navitoclax)、利賽圖克拉(lisaftoclax)、奧巴克拉(obatoclax)、

帕昔圖克拉(pelcitoclax)、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325、UBX-1967、ZN-d5、奧利默森(oblimersen) (例如，奧利默森鈉(oblimersen sodium))或貝蘭諾森(beclanorsen))。

【0278】 在一些實施例中，PI3K 抑制劑為阿培利司(alpelisib) (BYL719)、安迪利司(amdizalisib)、阿匹利司(apitolisib) (GDC-0980)、比米利司(bimiralisib)、布帕利司(buparlisib) (BKM120)、考泮利司(copanlisib) (ALIQOPA™、BAY80-6946) (例如，二鹽酸考泮利司(copanlisib dihydrochloride)或二鹽酸考泮利司水合物)、達克利司(dactolisib) (NVP-BEZ235、BEZ-235)、德扎利司(dezapelisib)、多達普隆(dordaviprone)、杜韋利司(duvelisib) (例如，杜韋利司水合物)、依加利司(eganelisib)、非美諾司他(fimepinostat)、吉達利司(gedatolisib) (PF-05212384、PKI-587)、艾代拉利司(idelalisib)、依沃利司(inavolisib)、萊尼利司(leniolisib) (例如，磷酸萊尼利司(leniolisib phosphate))、林普利司(linperlisib)、奧米利司(omipalisib) (GSK2126458、GSK458)、帕薩利司(parsaclisib)、匹替利司(pictilisib) (GDC-0941)、匹拉利司(pilaralisib) (XL147、SAR245408)、帕沙利司(paxalisib)、瑞格色替(rigosertib)、瑞索利司(risovalisib)、司來利司(seletalisib)、色貝利司(serabelisib) (TAK-117、MLN1117、INK 1117)、索諾利司(sonolisib) (PX-866)、塔西利司(taselisib) (GDC-0032、RG7604)、厄布利司(umbralisib) (例如，甲苯磺酸厄布利司(umbralisib tosylate))、沃塔利司(voxtalisib) (XL756、SAR245409)、沃特曼寧(wortmannin)、扎德利司(zandelisib)、AMG 511、AMG319、ASN003、AZD8835、BGT-226 (NVP-BGT226)、CH5132799、CUDC-907、GDC-0077、GDC-0084 (RG7666)、GS-9820、GSK1059615、GSK2636771、KIN-193 (AZD-6428)、LY2023414、LY294002、PF-04691502、PI-103、PKI-402、PQR309、SAR260301、SF1126、SHC-014748-M、TQ-B-3525、VS-5584 (SB2343)、WX-037、XL-765、ZSTK474 或其組合。在一些實施例中，PI3K 抑制劑為阿培利司、安迪利司、阿

匹利司、比米利司、布帕利司、考泮利司(例如，二鹽酸考泮利司或二鹽酸考泮利司水合物)、達克利司、德扎利司、多達普隆、杜韋利司(例如，杜韋利司水合物)、依加利司、非美諾司他、吉達利司、艾代拉利司、依沃利司、萊尼利司(例如，磷酸萊尼利司)、林普利司、帕薩利司、帕沙利司、瑞索利司、司來利司、色貝利司、索諾利司、特納利司(tenalisib)、厄布利司(例如，甲苯磺酸厄布利司)、扎德利司、PF-04691502、SHC-014748-M、TQ-B-3525 或其組合。

【0279】 在一些實施例中，Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)為阿西米尼(asciminib) (例如，鹽酸阿西米尼(asciminib hydrochloride))、巴非替尼(bafetinib)、博舒替尼(bosutinib) (例如，博舒替尼單水合物(bosutinib monohydrate))、達魯舍替(danusertib)、達沙替尼(dasatinib) (例如，達沙替尼單水合物(dasatinib monohydrate))、氟馬替尼(flumatinib) (例如，甲磺酸氟馬替尼(flumatinib mesylate))、伊馬替尼(imatinib) (例如，甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate))、尼羅替尼(nilotinib) (例如，一氯化尼羅替尼單水合物(nilotinib monochloride monohydrate))、奧雷巴替尼(olverembatinib) (例如，甲磺酸奧雷巴替尼(olverembatinib mesylate))、帕納替尼(ponatinib) (例如，鹽酸帕納替尼(ponatinib hydrochloride))、拉多替尼(radotinib) (例如，二鹽酸拉多替尼(radotinib dihydrochloride))、羅塞替尼(ruserontinib)、凡德他尼(vandetanib)、AN-019、AT-9283、IkT-148009、NPB-001-056 或其組合。

【0280】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為 Abl 抑制劑。在一些實施例中，癌症為費城染色體陽性 B-ALL，且額外療法或治療劑為 Abl 抑制劑。在一些實施例中，癌症為費城染色體樣 B-ALL，且額外療法或治療劑為 Abl 抑制劑。在一些實施例中，Abl 抑制劑係選自由伊馬替尼、達沙替尼、帕納替尼或其組合組成之群。

【0281】 在一些實施例中，BTK 抑制劑為艾維替尼(abivertinib)、阿卡替尼、

阿扎魯替尼(atuzabrutinib)、布蘭替尼(branebrutinib)、達沙替尼(例如，達沙替尼單水合物)、依達替尼(edralbrutinib) (SHR-1459)、埃司魯替尼(elsubrutinib)、埃沃布替尼(evobrutinib)、非尼布替尼(fenebrutinib)、依布替尼、蘆西替尼(luxeptinib)、奈米他替尼(nemtabrutinib)、奧非替尼(olafertinib)、奈米他替尼、奧布替尼(orelabrutinib)、吡妥布替尼(pirtobrutinib)、瑞布替尼(remibrutinib)、利扎魯替尼(rilzabrutinib)、司培替尼(spebrutinib)、舒沃替尼(sunvozertinib)、替拉魯替尼(tirabrutinib) (例如，鹽酸替拉魯替尼(tirabrutinib hydrochloride))、妥布替尼(tolebrutinib)、維卡替尼(vecabrutinib)、澤布替尼(zanubrutinib)、AC-0058 (AC-0058TA)、BMS-986142、CT-1530、DTRMWXHS-12、LY-3337641 (HM-71224)、M-7583、TAS-5315 或其組合。在一些實施例中，BTK 抑制劑為艾維替尼、阿卡替尼、阿扎魯替尼、布蘭替尼、達沙替尼(例如，達沙替尼單水合物)、依達替尼、埃司魯替尼、埃沃布替尼、非尼布替尼、依布替尼、奈米他替尼、奧布替尼、吡妥布替尼、瑞布替尼、利扎魯替尼、舒沃替尼、替拉魯替尼(例如，鹽酸替拉魯替尼)、妥布替尼、澤布替尼、AC-0058、BMS-986142、DTRMWXHS-12、LY-3337641、TAS-5315 或其組合。

【0282】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為 BTK 抑制劑。在一些實施例中，癌症為前 BCR+ B-ALL，且額外療法或治療劑為 BTK 抑制劑。在一些實施例中，癌症為依賴於 Ras 信號傳導之 B-ALL，且額外療法或治療劑為 BTK 抑制劑。在一些實施例中，BTK 抑制劑為依布替尼或阿卡替尼。

【0283】 在一些實施例中，JAK 抑制劑為阿布昔替尼(abrocitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、貝博替尼(brepocitinib)、地諾替尼(decernotinib)、迪高替尼(delgocitinib)、德魯索替尼(deuruxolitinib)、埃司魯替尼、菲達替尼(fedratinib) (例如，二鹽酸菲達替尼單水合物(fedratinib dihydrochloride monohydrate))、非戈替尼(filgotinib) (例如 順丁烯二酸非戈替尼(filgotinib maleate))、岡多替尼(gandotinib)、

古沙替尼(gusacitinib)、吉那替尼(ilginatinib)、伊他替尼(itacitinib)、艾瑪昔替尼(ivarmacitinib)、澤西替尼(izencitinib)、傑克替尼(jaktinib)、莫洛替尼(momelotinib)、雷組替尼(nezulcitinib)、帕克替尼(pacritinib) (例如，檸檬酸帕克替尼(pacritinib citrate))、培菲替尼(peficitinib) (例如，氫溴酸培菲替尼(peficitinib hydrobromide))、波伏西替尼(povorcitinib) (INCB-54707)、諾沙替尼(ropsacitinib)、魯索替尼(ruxolitinib) (例如，磷酸魯索替尼(ruxolitinib phosphate))、索西替尼(solcitinib)、塔索替尼(tasocitinib) (例如，檸檬酸托法替尼(tofacitinib citrate))、替雷格替尼(tinengotinib)、烏帕替尼(upadacitinib) (例如，烏帕替尼水合物(upadacitinib hydrate))、扎索替尼(zasocitinib)、AGA-201、ATI-1777、ATI-501、ESK-001、GLPG-3667、INCB-52793、LNK-01001、LNK-01003、R-348、TD-8236、TLL-018、TQ-05105、VTX-958 或其組合。在一些實施例中，JAK 抑制劑為阿布昔替尼、巴瑞替尼、貝博替尼、地諾替尼、迪高替尼、德魯索替尼、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、非戈替尼(例如，順丁烯二酸非戈替尼)、岡多替尼、古沙替尼、吉那替尼、伊他替尼、艾瑪昔替尼、澤西替尼、傑克替尼、莫洛替尼、雷組替尼、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、培菲替尼(例如，氫溴酸培菲替尼)、波伏西替尼(INCB-54707)、諾沙替尼、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、索西替尼、塔索替尼(例如，檸檬酸托法替尼)、替雷格替尼、烏帕替尼(例如，烏帕替尼水合物)、扎索替尼、AGA-201、ATI-1777、ATI-501、ESK-001、GLPG-3667、LNK-01001、LNK-01003、R-348、TD-8236、TLL-018、TQ-05105、VTX-958 或其組合。

【0284】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑。在一些實施例中，癌症為 JAK2 (例如，$JAK2^{R683G}$ 或 $JAK2^{I682F}$)突變型 B-ALL，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑。在一些實施例中，癌症為具有高 CRLF2 表現之 JAK2 (例如，$JAK2^{R683G}$ 或 $JAK2^{I682F}$)突變型 B-ALL，且額外療法或治療劑

為 JAK 抑制劑及 BCL-2 抑制劑(例如，維奈托克)。

【0285】 在一些實施例中，BRaf 抑制劑為艾沃美替尼(avutometinib) (RO5126766)、達拉非尼(dabrafenib) (例如，甲磺酸達拉非尼(dabrafenib mesylate)、GSK2118436)、恩考芬尼(encorafenib) (例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(naporafenib) (LXH254)、索拉非尼(sorafenib) (例如，甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate))、維莫非尼(vemurafenib) (例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603、PLX-4720 或其組合。

【0286】 在一些實施例中，MEK 抑制劑為艾沃美替尼(RO5126766)、貝美替尼(binimetinib) (MEKTOVI®、MEK162)、考比替尼(cobimetinib) (例如，反丁烯二酸考比替尼(cobimetinib fumarate)、COTELLIC®)、米達美替尼(mirdametinib) (PD0325901)、匹嗎色替(pimasertib) (MSC1936369B)、瑞法替尼(refametinib)、司美替尼(selumetinib) (例如，硫酸司美替尼(selumetinib sulfate)、AZD6244)、曲美替尼(trametinib) (例如，曲美替尼二甲亞砜、GSK-1120212)、紮諾替尼(zapnometinib)、CI1040 (PD184352)、CS3006、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179、PD98059、SHR7390、TAK-733、WX-554 或其組合。在一些實施例中，MEK 抑制劑為艾沃美替尼、貝美替尼、考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)、米達美替尼、匹嗎色替、瑞法替尼、司美替尼(例如，硫酸司美替尼)、曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜、GSK-1120212)、紮諾替尼、FCN-159、NFX-179、TAK-733 或其組合。

【0287】 在一些實施例中，美尼蛋白抑制劑為瑞美尼(revumenib) (例如，反丁烯二酸瑞美尼(revumenib fumarate))、茲妥美尼(ziftomenib)、BMF-219、DS-1594、JNJ-6617 或其組合。

【0288】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為美尼蛋白抑制劑。在一些實施例中，癌症為 *MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL，且額外療法或治療劑為美尼蛋白抑制劑。

【0289】 在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為利賽圖克拉、納維托克、奧巴克拉、維奈托克、奧利默森(例如，奧利默森鈉)、貝蘭諾森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325、UBX-1967、ZN-d5 或其組合。在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為利賽圖克拉、納維托克、奧巴克拉、維奈托克、奧利默森(例如，奧利默森鈉)、貝蘭諾森或其組合。

【0290】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，癌症為 *MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，癌症為 *BCL2* 擴增型 B-ALL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為維奈托克。

【0291】 在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為維奈托克。

【0292】 在一些實施例中，癌症為 FL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為維奈托克。

【0293】 在一些實施例中，癌症為 MCL，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為維奈托克。

【0294】 在一些實施例中，BCL-X_L 抑制劑為利賽圖克拉、納維托克、奧巴克拉、帕昔圖克拉、克米佐妥單抗(mirzotamab clezutoclax)、ABBV-155、APG-1252-12A、AZD-0466、DT-2216、PA-15227、UBX-1325、UBX-1967、XZ-739、753-B 或其組合。在一些實施例中，BCL-X_L 抑制劑為利賽圖克拉、納維托克、奧巴

克拉或其組合。

【0295】 在一些實施例中，MCL-1 抑制劑為奧馬西辛(omacetaxine) (例如，美丁二酸奧馬西辛(omacetaxine mepesuccinate))。

【0296】 在一些實施例中，XPO1 抑制劑為艾他尼索(eltanexor)、非佐諾西(felezonexor)、塞利尼索(selinexor)、維迪諾西(verdinexor)、BIIB-100、JS-110 或其組合。在一些實施例中，XPO1 抑制劑為塞利尼索。

【0297】 在一些實施例中，PRC2 抑制劑為利美司他(lirametostat)、他澤司他(tazemetostat) (例如，氫溴酸他澤司他(tazemetostat hydrobromide))、圖米司他(tulmimetostat) (CPI-0209)、伐美妥司他(valemetostat) (例如，甲苯磺酸伐美妥司他(valemetostat tosylate))、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554、XNW-5004 或其組合。在一些實施例中，PRC2 抑制劑為 EZH1/2 抑制劑、EZH2 抑制劑或其組合。EZH2 及/或 EZH1/2 抑制劑之非限制性實例描述於國際公開案第 WO 2011/140325 號、第 WO 2012/005805 號、第 WO 2012/050532 號、第 WO 2012/118812 號、第 WO 2012/142513 號、第 WO 2012/142504 號、第 WO 2013/049770 號、第 WO 2013/039988 號、第 WO 2013/067300 號、第 WO 2015/141616 號、第 WO 2017/084494 號、第 WO 2018/210296 號、第 WO 2018/210302 號、第 WO 2019/091450 號、第 WO 2019/204490 號、第 WO 2019/226491 號、第 WO 2020/063863 號、第 WO 2020/171606 號、第 WO 2020/228591 號、第 WO 2021/016414 號、第 WO 2021/063332 號、第 WO 2021/063340 號、第 WO 2021/180235 號及第 WO 2022/035303 號中。

【0298】 在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為 PRC2 抑制劑(例如，EZH1/2 或 EZH2 抑制劑)。在一些實施例中，癌症為 B-ALL (例如，費城染色體陽性 B-ALL、費城染色體陰性 B-ALL 或具有 *MLL* 重排(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合)之

B-ALL)，且額外療法或治療劑為 PRC2 抑制劑。在一些實施例中，癌症為 FL，且額外療法或治療劑為 PRC2 抑制劑(例如，EZH1/2 或 EZH2 抑制劑)。在一些實施例中，癌症為 MCL，且額外療法或治療劑為 PRC2 抑制劑(例如，EZH1/2 或 EZH2 抑制劑)。

【0299】　示例性野生型人類 EZH2 序列如下所示。此為 EZH2 之若干同功型之一，且將理解，殘基編號可基於參考同功型而變化。

SEQ ID NO: 1 (UniParc ID UPI000006D77C)：

MGQTGKKSEKGPVCWRKRVKSEYMRLRQLKRFRRADEVKSMFSSNRQKIL
ERTEILNQEWKQRRIQPVHILTSVSSLRGTRECSVTSDLDFPTQVIPLKTLNAV
ASVPIMYSWSPLQQNFMVEDETVLHNIPYMGDEVLDQDGTFIEELIKNYDGK
VHGDRECGFINDEIFVELVNALGQYNDDDDDDDGDDPEEREEKQKDLEDHR
DDKESRPPRKFPSDKIFEAISSMFPDKGTAEELKEKYKELTEQQLPGALPPECT
PNIDGPNAKSVQREQSLHSFHTLFCRRCFKYDCFLHRKCNYSFHATPNTYKR
KNTETALDNKPCGPQCYQHLEGAKEFAAALTAERIKTPPKRPGGRRRGRLPN
NSSRPSTPTINVLESKDTDSDREAGTETGGENNDKEEEEKKDETSSSSEANSR
CQTPIKMKPNIEPPENVEWSGAEASMFRVLIGTYYDNFCAIARLIGTKTCRQV
YEFRVKESSIIAPAPAEDVDTPPRKKKRKHRLWAAHCRKIQLKKDGSSNHVY
NYQPCDHPRQPCDSSCPCVIAQNFCEKFCQCSSECQNRFPGCRCKAQCNTKQ
CPCYLAVRECDPDLCLTCGAADHWDSKNVSCKNCSIQRGSKKHLLLAPSDV
AGWGIFIKDPVQKNEFISEYCGEIISQDEADRRGKVYDKYMCSFLFNLNNDFV
VDATRKGNKIRFANHSVNPNCYAKVMMVNGDHRIGIFAKRAIQTGEELFFD
YRYSQADALKYVGIEREMEIP

【0300】　在一些實施例中，類固醇為地塞米松、普賴蘇或其組合。

【0301】　在一些實施例中，免疫調節性醯亞胺藥物為阿瓦度胺(avadomide)、

來那度胺、伊比多胺(iberdomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、CC-99282或其組合。

【0302】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為來那度胺及利妥昔單抗或奧妥珠單抗。

【0303】 在一些實施例中，抗CD19療法為博納吐單抗(blinatumomab)(例如，BLINCYTO®(博納吐單抗)或其生物類似藥)、雷星考妥昔單抗(coltuximab ravtansine)、伊奈利珠單抗(inebilizumab)(例如，伊奈利珠單抗-cdon或其生物類似藥)、替朗妥昔單抗(loncastuximab tesirine)(例如，替朗妥昔單抗-lpyl或其生物類似藥)、奧貝利單抗(obexelimab)、塔法昔他單抗(tafasitamab)(例如，塔法昔他單抗-cxix或其生物類似藥)、dDT-2219、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗CD19療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，BLINCYTO®(博納吐單抗)或其生物類似藥)。在一些實施例中，抗CD19療法為抗CD19及抗CD3雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，BLINCYTO®(博納吐單抗)或其生物類似藥)。在一些實施例中，抗CD19療法為抗體-藥物結合物(例如，雷星考妥昔單抗、替朗妥昔單抗(例如，替朗妥昔單抗-lpyl或其生物類似藥))。

【0304】 在一些實施例中，抗CD20療法為迪沃單抗(divozilimab)、艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp或其生物類似藥)、格菲妥單抗(glofitamab)(例如，COLUMVI®(格菲妥單抗)或其生物類似藥)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(例如，ZEVALIN®(替伊莫單抗)或其生物類似藥)、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb或其生物類似藥)、奧妥珠單抗(例如，GAZYVA®(奧妥珠單抗)或其生物類似藥)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)(例如，OCREVUS®(奧瑞珠單抗)或其生物類似藥)、奧尼妥單抗(odronextamab)、奧法木單抗(ofatumumab)(例如，ARZERRA®(奧法木單抗)或其生物類似藥)、帕拉莫妥單抗(plamotamab)、利妥昔單抗(例如，RITUXAN®(利妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，利妥昔單抗-

abbs、利妥昔單抗-arrx、利妥昔單抗-pvvr、ACELLBIA® (利妥昔單抗)、HALPRYZA® (利妥昔單抗)、HANLIKON® (利妥昔單抗)、RIXATHON® (利妥昔單抗)、REDITUX™ (利妥昔單抗)、Retuxira (利妥昔單抗)、BI-695500、GB-241、Mabion-CD20、RTXM-83、SAIT-101)、烏妥昔單抗(ublituximab) (例如，烏妥昔單抗-xiiy 或其生物類似藥)、維妥珠單抗(veltuzumab)、澤貝妥單抗(zuberitamab)、MIL-62、SCT-400、TQB-2303、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD20 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp 或其生物類似藥)、格菲妥單抗(例如，COLUMVI® (格菲妥單抗)或其生物類似藥)、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb 或其生物類似藥)、帕拉莫妥單抗、奧尼妥單抗、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD20 療法為抗 CD20 及抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp 或其生物類似藥)、格菲妥單抗(例如，COLUMVI® (格菲妥單抗)或其生物類似藥)、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb 或其生物類似藥)、帕拉莫妥單抗、奧尼妥單抗、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD20 療法為抗體-藥物結合物(例如，替伊莫單抗(例如，ZEVALIN® (替伊莫單抗)或其生物類似藥)。

【0305】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為利妥昔單抗。在一些此類實施例中，利妥昔單抗與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。在一些此類實施例中，癌症為 FL。

【0306】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為奧妥珠單抗。在一些此類實施例中，奧妥珠單抗與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。在一些此類實施例中，癌症為 FL。

【0307】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為抗 CD20 療法。在一些實施例中，抗 CD20 療法為利妥昔單抗、奧妥珠單抗或其組合。

【0308】　在一些實施例中，癌症為 FL，且額外療法或治療劑為抗 CD20 療法。在一些實施例中，抗 CD20 療法為利妥昔單抗、奧妥珠單抗或其組合。

【0309】　在一些實施例中，抗 CD22 療法為抗體-藥物結合物(例如，奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin))。

【0310】　在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為抗 CD22 療法。在一些實施例中，抗 CD22 療法為抗 CD22 抗體-藥物結合物(例如，奧英妥珠單抗或其生物類似藥)。

【0311】　在一些實施例中，抗 CD3 療法為博納吐單抗(例如，BLINCYTO® (博納吐單抗)或其生物類似藥)、卡妥索單抗(catumaxomab)、埃納妥單抗(elranatamab)、艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp 或其生物類似藥)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、格菲妥單抗(例如，COLUMVI® (格菲妥單抗)或其生物類似藥)、林沃妥單抗(linvoseltamab)、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb 或其生物類似藥)、奧尼妥單抗、奧昔組單抗(otelixizumab)、帕拉莫妥單抗、塔奎妥單抗(talquetamab)、塔拉妥單抗(tarlatamab)、特貝塔福(tebentafusp) (例如，特貝塔福-tebn 或其生物類似藥)、特立妥單抗(teclistamab) (例如，特立妥單抗-cqyv 或其生物類似藥)、替利組單抗(teplizumab) (例如，替利組單抗-mzwv 或其生物類似藥)、維西珠單抗(visilizumab)、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD3 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，博納吐單抗(例如，BLINCYTO® (博納吐單抗)或其生物類似藥)、卡妥索單抗、埃納妥單抗、艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp 或其生物類似藥)、厄妥索單抗、格菲妥單抗(例如，COLUMVI® (格菲妥單抗)或其生物類似藥)、林沃妥單抗、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb 或其生物類似藥)、帕拉莫妥單抗、奧尼妥單抗、塔奎妥單抗、塔拉妥單抗、特

貝塔福(例如，特貝塔福-tebn 或其生物類似藥)、特立妥單抗(例如，特立妥單抗-cqyv 或其生物類似藥)、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD3 療法為抗 CD3 及抗 CD19 雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，BLINCYTO® (博納吐單抗)或其生物類似藥)。在一些實施例中，抗 CD3 療法為抗 CD20 及抗 CD3 雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，艾可瑞妥單抗(例如，艾可瑞妥單抗-bysp 或其生物類似藥)、格菲妥單抗(例如，COLUMVI® (格菲妥單抗)或其生物類似藥)、莫妥珠單抗(例如，莫妥珠單抗-axgb 或其生物類似藥)、帕拉莫妥單抗、奧尼妥單抗、其生物類似藥或其組合。

【0312】 在一些實施例中，抗 CD30 療法為布侖妥昔單抗(brentuximab)、維汀布侖妥昔單抗(brentuximab vedotin)、伊妥木單抗(iratumumab)、AFM-13、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD30 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，AFM-13)。在一些實施例中，抗 CD30 療法為抗體-藥物結合物(例如，維汀布侖妥昔單抗或其生物類似藥)。

【0313】 在一些實施例中，抗 CD79B 療法為泊洛妥珠單抗(例如，維汀泊洛妥珠單抗(polatuzumab vedotin) (例如，維汀泊洛妥珠單抗-piiq 或其生物類似藥))、MGD-010、RG-7986、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD79B 療法為泊洛妥珠單抗(例如，維汀泊洛妥珠單抗(例如，維汀泊洛妥珠單抗-piiq 或其生物類似藥))、MGD-010、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD79B 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，MGD-010)。在一些實施例中，抗 CD79B 療法為抗體-藥物結合物(例如，維汀泊洛妥珠單抗(例如，維汀泊洛妥珠單抗-piiq 或其生物類似藥))。

【0314】 在一些實施例中，抗 PD1 療法為巴替利單抗(balstilimab)、布格利單抗(budigalimab)、卡度尼利單抗(cadonilimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、西米普利單抗(cemiplimab) (例如，西米普利單抗-rwlc 或其生物類似藥)、西利單抗

(cetrelimab)、多塔利單抗(dostarlimab)(例如，多塔利單抗-gxly 或其生物類似藥)、埃本利單抗(ezabenlimab)、傑洛利單抗(geptanolimab)、依沃西單抗(ivonescimab)、納武單抗(nivolumab)(例如，OPDIVO®(納武單抗)或其生物類似藥)、諾法利單抗(nofazinlimab)、派姆單抗(例如，KEYTRUDA®(派姆單抗)或其生物類似藥)、派安普利單抗(penpulimab)、匹地利珠單抗(pidilizumab)、匹米瓦單抗(pimivalimab)、帕洛利單抗(prolgolimab)、普特利單抗(pucotenlimab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)(例如，瑞弗利單抗-dlwr 或其生物類似藥)、瑞維托米(rilvegostomig)、羅司利單抗(rosnilimab)、洛奈利單抗(rulonilimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、斯魯利單抗(serplulimab)、信迪利單抗(sintilimab)(例如，TYVYT®(信迪利單抗)或其生物類似藥)、司帕他利單抗(spartalizumab)、特泊利單抗(tebotelimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、沃如托米(volrustomig)、武達利單抗(vudalimab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、QL-1604、HX-009、INCB-086550、RG-6139、BAT-1306、SG-001、AZD7709、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 PD1 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，卡度尼利單抗、依沃西單抗、瑞維托米、特泊利單抗、沃如托米、武達利單抗、AZD7709、HX-009、RG-6139、其生物類似藥或其組合)。在一些實施例中，抗 PD1 療法為抗 PD1 及抗 CD47 雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，HX-009 或其生物類似藥)。

【0315】 在一些實施例中，抗 PD-L1 療法為阿得貝利單抗(adebrelimab)、阿替利珠單抗(atezolizumab)(例如，TECENTRIQ®(阿替利珠單抗)或其生物類似藥)、阿維魯單抗(avelumab)(例如，BAVENCIO®(阿維魯單抗)或其生物類似藥)、比曲弗帕 α(bintrafusp alfa)、柯希利單抗(cosibelimab)、達布妥圖(danburstotug)、德瓦魯單抗(例如，IMFINZI®(德瓦魯單抗)或其生物類似藥)、恩沃利單抗(envafolimab)(例如，ENWEIDA®(恩沃利單抗)或其生物類似藥)、依瑞利單抗

(erfonrilimab)、派克米利單抗(pacmilimab)、索卡佐利單抗(socazolimab)、舒格利單抗(sugemalimab) (例如，CEJEMLY® (舒格利單抗)或其生物類似藥)、A-167、APL-502、AUPM-170、BNT-311、SHR-1701、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 PD-L1 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，依瑞利單抗、BNT-311、其生物類似藥或其組合)。

【0316】 在一些實施例中，PD-L1 抑制劑為 INCB-086550。

【0317】 在一些實施例中，抗 CD47 療法為來佐利單抗(lemzoparlimab)、萊特利單抗(letaplimab)、莫洛利單抗(magrolimab)、6MW-3211、AO-176、CPO-107、HX-009、TTI-621、TTI-622、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD47 療法為來佐利單抗、莫洛利單抗、HX-009、TTI-621、TTI-622、其生物類似藥或其組合。在一些實施例中，抗 CD47 療法為雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，HX-009)。在一些實施例中，抗 CD47 療法為抗 CD47 及抗 PD1 雙特異性抗體或其抗原結合片段(例如，HX-009 或其生物類似藥)。

【0318】 在一些實施例中，基於細胞之療法為過繼細胞療法(例如，CAR T 療法、細胞介素誘導之殺傷細胞(CIK)、自然殺傷細胞(例如，CAR 修飾之 NK 細胞))或裝備抗體之細胞療法。在一些實施例中，基於細胞之療法為 CAR T 療法。在一些實施例中，基於細胞之療法為阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel) (例如，YESCARTA® (阿基侖賽)或其生物類似藥)、布瑞基奧侖賽(brexucabtagene autoleucel) (例如，TECARTUS® (布瑞基奧侖賽)或其生物類似藥)、赫基侖賽(inaticabtagene autoleucel)、利基邁侖賽(lisocabtagene maraleucel) (例如，BREYANZI® (利基邁侖賽)或其生物類似藥)、帕卡基奧侖賽(rapcabtagene autoleucel)、瑞基奧侖賽(relmacabtagene autoleucel) (例如，CARTEYVA® (瑞基奧侖賽)或其生物類似藥)、替沙侖賽(tisagenlecleucel) (例如，KYMRIAH® (替沙侖賽)或其生物類似藥)、瓦尼基奧侖賽(varnimcabtagene autoleucel) (例如，IMN-

003A 或其生物類似藥)、扎妥基奧侖賽(zamtocabtagene autoleucel)、BZ-019、CD19CAR CTL、CTL-119、TAK-007、XLCART-001、其生物類似藥或其組合。

【0319】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為化學療法。在一些實施例中，化學療法為 CVAD、hyperCVAD (環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素及地塞米松)、CHOP、R-CHOP、G-CHOP、EPOCH、R-EPOCH、Pola-R-CHP (維汀泊洛妥珠單抗、利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素及普賴蘇)、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、CVP、R-CVP、G-CVP、CVD (環磷醯胺、長春新鹼、達卡巴嗪(dacarbazine)，包括 mini-CVD)、與利妥昔單抗或奧妥珠單抗一起之苯達莫司汀、胺甲喋呤-阿糖胞苷、長春新鹼(與或不與類固醇(例如，地塞米松)一起)、奈拉濱(nelarabine)、低甲基化劑(例如，阿紮胞苷(azacitidine)及/或地西他濱(decitabine))、CALGB8811 或小兒吸入型多劑化學療法(例如，GRAALL-2003、COG AALL-0434、CCG-1961、CALGB 10403 或 DFCI 方案)。

【0320】 在一些實施例中，癌症為 B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。在一些實施例中，癌症為 *MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。在一些實施例中，癌症為費城染色體陽性 B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。在一些實施例中，癌症為費城染色體樣 B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。在一些實施例中，癌症為前 BCR+ B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。在一些實施例中，癌症為依賴於 Ras 信號傳導之 B-ALL，且額外療法或治療劑為化學療法(例如，CVAD)。

【0321】 在一些實施例中，癌症為 FL，且額外療法或治療劑為 R-CHOP。在一些此類實施例中，R-CHOP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化

合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作原發性腫瘤之治療。在一些此類實施例中，R-CHOP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。

【0322】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為 R-CHOP。在一些此類實施例中，R-CHOP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作原發性腫瘤之治療。在一些此類實施例中，R-CHOP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。

【0323】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為 R-EPOCH。在一些此類實施例中，R-EPOCH 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作原發性腫瘤之治療。在一些此類實施例中，R-EPOCH 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。

【0324】　在一些實施例中，癌症為 DLBCL，且額外療法或治療劑為 Pola-R-CHP。在一些此類實施例中，Pola-R-CHP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作原發性腫瘤之治療。在一些此類實施例中，Pola-R-CHP 與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合

物或其醫藥學上可接受之鹽的組合用作維持療法。

【0325】 在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽與化學治療方案中誘導、鞏固、強化或維持之一或多個步驟組合使用。

【0326】 本文亦提供一種治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與(a)式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)額外治療劑，以供同時、獨立或依序用於治療癌症，其中式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑的量合在一起有效治療癌症。在一些實施例中，該方法包括投與(c)至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0327】 在一些此類實施例中，額外治療劑為 PRC2 抑制劑(例如，EZH1/2 抑制劑或 EZH2 抑制劑(例如，本文所述之 EZH1/2 抑制劑或 EZH2 抑制劑中之任一者))，且癌症為具有 EZH2 變異之癌症。在此實施例之一個態樣中，相對於 SEQ ID NO. 1，EZH2 變異為在殘基 27、殘基 34、殘基 59、殘基 141、殘基 162、殘基 172、殘基 197、殘基 238、殘基 239、殘基 246、殘基 395、殘基 401、殘基 452、殘基 510、殘基 516、殘基 556、殘基 583、殘基 618、殘基 644、殘基 646、殘基 682、殘基 690、殘基 692、殘基 716、殘基 732、殘基 744、殘基 745 或其組合處之突變。在此實施例之另一個態樣中，EZH2 變異為易位。在此實施例之另一個態樣中，EZH2 突變為 R27*、R34*、E59*、Q141*、E162*、V172Cfs*11、E197Rfs*12、E238*、E239*、E246*、G395Efs*29、E401Kfs*22、E401*、Y452*、K510Yfs*3、X516_剪接、S556*、R583*、X618_剪接、S644*、Y646F、Y646N、

Y646S、R690G、R690H、A692V、F716Lfs*24、X732_剪接、I744Mfs*25、E745Afs*24、EZH2-AUTS2、EZH2-TMEM176B、GALNT11-EZH2 或其組合。在此實施例之另一個態樣中，相對於 SEQ ID NO. 1，EZH2 突變在殘基 646、殘基 682 或殘基 692 處。在此實施例之另一個態樣中，相對於 SEQ ID NO: 1，EZH2 突變為 Y646F、Y646N、A682G 或 A692V。在此實施例之另一個態樣中，癌症為淋巴瘤(例如，FL 或 DLBCL)，且相對於 SEQ ID NO: 1，EZH2 突變為 Y646F、Y646N、A682G 或 A692V。

【0328】　根據熟習此項技術者已知之標準醫藥慣例，經由相同或不同投藥途徑及/或按相同或不同投藥時程，作為相同或獨立劑型之一部分，可將此等額外治療劑與一或多個劑量之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物一起投與。在一些實施例中，作為獨立劑型同時投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。在一些實施例中，以聯合治療有效量，例如以每日或間歇劑量，作為獨立劑型同時、獨立或按任何次序依序投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。在一些實施例中，作為組合劑量同時投與式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。當同時投與時，兩種劑可作為單一劑型(例如，固定劑型)或作為獨立劑量(例如，非固定劑型)投與。

【0329】　如本文所用，術語「治療」或「療法」係指治療或舒減措施。有益或所需臨床結果包括但不限於與疾病或病症或疾患相關之症狀完全或部分緩和、疾病程度減輕、疾病狀態穩定(亦即，不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態(例如，疾病之一或多種症狀)改善或舒減，及緩解(部分抑或全部)，無論為可偵測的或不可偵測的。「療法」亦可意指與未接受治療之預期存活期相比延長存活期。

【0330】　如本文所用，術語「個體」、「個人」或「患者」可互換使用，且係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人。在一些實施例中，個體為人。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現待治療及/或預防之疾病、病症或疾患之至少一種症狀。

【0331】　在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0332】　如本文所用，術語「小兒個體」係指在診斷或治療時年齡在 21 歲以下之個體。術語「小兒」可進一步分為各種亞群，包括：新生兒(出生至生命之第一個月)；嬰兒(1 個月至兩歲)；兒童(兩歲至 12 歲)；及青少年(12 歲至 21 歲(至多但不包括二十二歲生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 第 15 版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM 等人, *Rudolph's Pediatrics*, 第 21 版 New York: McGraw-Hill, 2002；及 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 第 2 版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之最初 28 天、29 日齡至小於兩歲、兩歲至小於 12 歲、或 12 歲至 21 歲(至多但不包括二十二歲生日)。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之最初 28 天、29 日齡至小於 1 歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於 1 歲、1 歲至小於 2 歲、2 歲至小於 3 歲、2 歲至小於七歲、3 歲至小於 5 歲、5 歲至小於 10 歲、6 歲至小於 13 歲、10 歲至小於 15 歲、或 15 歲至小於 22 歲。

【0333】　如本文所用，術語「預防」意指完全或部分延遲如本文所述之疾病或疾患或其症狀之發作、復發或擴散。

【0334】　術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構之非限制性實例為美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration，FDA)。

【0335】　片語「治療有效量」意指當向有需要之個體投與時足以達成以下結果之化合物的量：(i)治療疾病、病症或疾患，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀，或(iii)延遲本文所述之特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀的發作。將對應於此種量之式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量將視諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重度、需要治療之個體身份(例如，體重)等因素而變化，但儘管如此，仍可由一般熟習此項技術者常規確定。

醫藥組合物及投藥

概要

【0336】　在一些實施例中，式(**I**)(例如，式(**I-1**)、式(**I-a**)(例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**)(例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽係作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及視情況存在之一或多種如本文所述之額外治療劑。

【0337】　在一些實施例中，化合物可與一或多種習用醫藥賦形劑組合投與。醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如 d-α-生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯；醫藥劑型中使用之表面活性劑，諸如 Tween、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合遞

送基質；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纤维素之物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物及羊毛脂。環糊精，諸如 α-環糊精、β-環糊精及 γ-環糊精，或化學改質之衍生物，諸如羥烷基環糊精，包括 2-羥丙基-β-環糊精及 3-羥丙基-β-環糊精，或其他溶解性衍生物亦可用於增強本文所述之化合物的遞送。可製備含有如本文所述之化合物之劑型或組合物，該化合物在 0.005%至 100%之範圍內，其餘由無毒賦形劑組成。預期之組合物可含有 0.001%-100%之本文所提供之化合物，在一個實施例中為 0.1-95%，在另一個實施中為 75-85%，在又一個實施例中為 20-80%。製備此類劑型之實際方法為已知的，且將為熟習此項技術者顯而易見；例如參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 22 版(Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

投藥途徑及組合物組分

【0338】　在一些實施例中，可由任何所接受之投藥途徑向有需要之個體投與如本文所述之式(**I**) (例如，式(**I-1**)、式(**I-a**) (例如，式(**I-a-1**)、(**I-a-2**)、(**I-a-3**)、(**I-a-4**)、(**I-a-5**)或(**I-a-6**))或式(**I-b**) (例如，式(**I-b-1**)或(**I-b-2**)))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。可接受之投藥途徑包括但不限於經頰、皮膚、子宮頸內、竇內(endosinusial)、氣管內、經腸、硬膜上、間質、腹腔內、動脈內、支氣管內、囊內、大腦內、腦池內、冠狀動脈內、皮內、導管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食管內、胃內、牙齦內、迴腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睾丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻、鼻胃、經口、非經腸、經皮、硬膜外、直腸、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、局部、透

皮、透黏膜、經氣管、輸尿管、尿道及陰道。在某些實施例中，較佳投藥途徑為非經腸(例如，腫瘤內)。

【0339】　在一些實施例中，可向有需要之個體經口投與如本文所述之式(I)或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。不受任何特定理論約束，出於便利、功效感知及/或過往經歷，據信經口給藥(例如，對比 IV 給藥)對於患者可為較佳的。

【0340】　組合物可經調配用於非經腸投藥，例如，經調配用於經由靜脈內、肌肉內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。典型地，可將此類組合物製備成可注射劑，呈液體溶液或懸浮液形式；亦可製備適用於在注射前添加液體後製備溶液或懸浮液之固體形式；且亦可乳化製劑。此類調配物之製備將為熟習此項技術者鑒於本揭示案而知曉。

【0341】　適合於注射使用之醫藥形式包括無菌水性溶液或分散液；包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液之調配物；及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情況下，形式必須為無菌的且必須為達到可易於注射之程度的流體。其亦應在製造及儲存條件下穩定且必須經保存以免受諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。

【0342】　載劑亦可為溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及類似物)、其適合之混合物及植物油。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣，在分散液之情況下藉由維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)及類似物來防止微生物之作用。在許多情況下，較佳將包括等張劑，例如，糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收劑，例如單硬脂酸鋁及明膠來延長可注射組合物之吸收。

【0343】　藉由將所需量之活性化合物與上文所列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，必要時繼之以過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將

各種經滅菌之活性成分併入含有基礎分散介質及來自上文所列舉之彼等的所需其他成分之無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其得到活性成分加上來自其先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的粉末。

【0344】 腫瘤內注射論述於例如 Lammers 等人，「*Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems*」 *Neoplasia*. **2006**, *10*, 788-795 中。

【0345】 可用於呈凝膠、乳膏、灌腸劑或直腸栓劑形式之直腸組合物中之藥理學上可接受之賦形劑包括但不限於以下任何一或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物(諸如聚乙烯基吡咯啶酮)、PEG (如 PEG 軟膏)、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇脂肪酸酯之混合物、凡士林(Vaseline)、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨醇、苯甲酸鈉、無氧 SBN、香草精油、氣霧劑、含對羥基苯甲酸酯之苯氧基乙醇、對氧基苯甲酸甲酯鈉、對氧基苯甲酸丙酯鈉、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波醇(carbopol)、氧基苯甲酸甲酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂醚、辛醯基癸酸椰油醯酯、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、黃原膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、依地酸鈉(sodium edetate)、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚籽提取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素(諸如維生素 A 及 E)及乙酸鉀。

【0346】 在某些實施例中，可藉由將本文所述之化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備栓劑，該等賦形劑或載劑在周圍溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸中熔融並釋放活性化合物。在其他實施例中，用於直腸投與之組合物呈灌腸劑形式。

【0347】 在其他實施例中，本文所述之化合物或其醫藥組合物適合於經由經口投與局部遞送至消化道或 GI 道(例如，固體或液體劑型)。

【0348】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此類固體劑型中，化合物與以下一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及 i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖或奶糖之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及類似物。

【0349】 在一個實施例中，組合物將採用單位劑型之形式，諸如丸劑或錠劑，且因此組合物可含有連同如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起的稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯基吡咯啶、明膠、纖維素、纖維素衍生物或類似物。在另一種固體劑型中，將粉末、丸粒、溶液或懸浮液(例如，於碳酸丙二酯、植物油、PEG、泊洛沙姆 124 或三酸甘油酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素基膠囊)中。亦預期其中一或多種本文所提供之化合物或額外活性劑物理分離之單位劑型；例如，含各藥物之顆粒(或膠囊中之錠劑)的膠囊；雙層錠劑；雙室膠囊錠等。亦預期腸溶包衣或延遲釋放口服劑型。

【0350】 其他生理學上可接受之化合物包括濕潤劑、乳化劑、分散劑或防腐劑，該等防腐劑尤其可用於防止微生物之生長或作用。各種防腐劑為熟知的且包括例如苯酚及抗壞血酸。

【0351】 在某些實施例中，賦形劑為無菌的且一般不含非所需之物質。此等

組合物可藉由習用之熟知滅菌技術進行滅菌。對於諸如錠劑及膠囊之各種口服劑型賦形劑，不需要無菌性。USP/NF 標準通常為足夠的。

【0352】 在某些實施例中，固體口服劑型可包含一或多種化學上及/或結構上使組合物易於將化合物遞送至胃或下部 GI 之組分；該下部 GI 如升結腸及/或橫結腸及/或遠端結腸及/或小腸。示例性調配技術描述於例如 Filipski, K.J.等人, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802 中。

【0353】 實例包括上部 GI 靶向技術，例如，Accordion 丸劑(Intec Pharma)、漂浮型膠囊及能夠黏附至黏膜壁之材料。

【0354】 其他實例包括下部 GI 靶向技術。為靶向腸道中之各個區域，若干腸溶/pH 反應性包衣及賦形劑為可用的。此等材料典型地為經設計以在特定 pH 範圍內溶解或侵蝕之聚合物，其基於所需藥物釋放之 GI 區域進行選擇。此等材料亦用以保護酸不穩定性藥物免受胃液作用或在活性成分可對上部 GI 有刺激性之情況下限制暴露(例如，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯系列、Coateric (聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯)、醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯、Eudragit 系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)及 Marcoat)。其他技術包括對 GI 道中之局部菌群有反應之劑型、壓力控制之結腸遞送膠囊及脈衝塞囊(Pulsincap)。

【0355】 眼部組合物可包括但不限於以下任何一或多者：黏精(viscogen) (例如，羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如，普朗尼克(Pluronic) (三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如，氯化苯二甲烴銨(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨醇及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (穩定氧氯錯合物；Allergan, Inc.))。

【0356】 局部組合物可包括軟膏及乳膏。軟膏為典型地基於礦脂或其他礦脂衍生物之半固體製劑。含有所選活性劑之乳膏典型地為黏性液體或半固體乳液，

通常為水中油或油中水。乳膏基劑典型地為可水洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相，有時亦稱為「內」相，一般包含礦脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇；水相通常但不一定體積超過油相，且一般含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑一般為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性表面活性劑。如同其他載劑或媒劑，軟膏基劑應為惰性、穩定、非刺激性及非敏感性的。

【0357】　在前述實施例中之任一者中，本文所述之醫藥組合物可包含以下一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、可生物分解之基於聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]或基於聚酸酐之奈米粒子或微米粒子，及奈米多孔粒子支撐之脂質雙層。

劑量

【0358】　劑量可視患者需求、所治療疾患之嚴重度及所採用之特定化合物而變化。針對特定情形之適當劑量的確定可由熟習醫學技術者確定。總日劑量可分割且在一整天逐份或藉由提供連續遞送之方式投與。

【0359】　在一些實施例中，本文所述之化合物以約 0.001 mg/kg 至約 500 mg/kg (例如，約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 150 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 0.5 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 0.1 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 150 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 100 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 50 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 0.5 mg/kg)之劑量投與。

方案

【0360】　前述劑量可每日投與(例如，作為單個劑量或作為兩個或更多個分次劑量)或非每日投與(例如，每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、

每兩週一次、每月一次)。

【0361】　在一些實施例中，本文所述之化合物之投藥時段為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月或更長時間。在又一個實施例中，停止投藥之時段為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月或更長時間。在一個實施例中，向個體投與治療性化合物持續一段時間，繼之以一段獨立之時間。在另一個實施例中，投與治療性化合物持續第一時段且第二時段在第一時段之後，其中在第二時段期間停止投藥，繼之以開始投與治療性化合物之第三時段，接著第四時段在第三時段之後，其中停止投藥。在此實施例之一個態樣中，重複治療性化合物之投藥時段繼之以停止投藥之時段，持續一段確定或未確定之時間。在又一個實施例中，投藥時段為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月或更長時間。在又一個實施例中，停止投藥之時段為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月或更長時間。

【0362】　如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療個體之一般健康狀況不具有持續有害作用。

【0363】　「API」係指活性醫藥成分。

【0364】　術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，各組分在與醫藥調配物之其他成分相容之意義上為「醫藥學上可接受的」，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 6 版; Rowe 等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第 3 版; Ash and Ash 編; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第 2 版; Gibson 編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0365】　術語「醫藥學上可接受之鹽」係指對其所投與之生物體無顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之調配物。在某些情況下，藉由使本文所述之化合物與酸反應來獲得醫藥學上可接受之鹽，該等酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似物。在一些情況下，藉由以下方式獲得醫藥學上可接受之鹽：使本文所述之具有酸性基團之化合物與鹼反應形成鹽，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹼(諸如二環己胺、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺)之鹽及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似物)之鹽，或藉由先前所確定之其他方法。術語「藥理學上可接受之鹽」就其可用於藥劑中而言並無特別限制。本文所述之化合物與鹼形成之鹽的實例包括以下：其與無機鹼(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁)之鹽；其與有機鹼(諸如甲胺、乙胺及乙醇胺)之鹽；其與鹼性胺基酸(諸如離胺酸及鳥胺酸)之鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其由與以下之酸加成鹽特別例示：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙

酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸及乙烷磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麸胺酸。

【0366】　術語「醫藥組合物」係指本文所述之化合物與其他化學組分(本文中統稱作「賦形劑」)，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之混合物。醫藥組合物有助於向個體投與化合物。此項技術中存在投與化合物之多種技術，包括但不限於：直腸、經口、靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

化合物製備

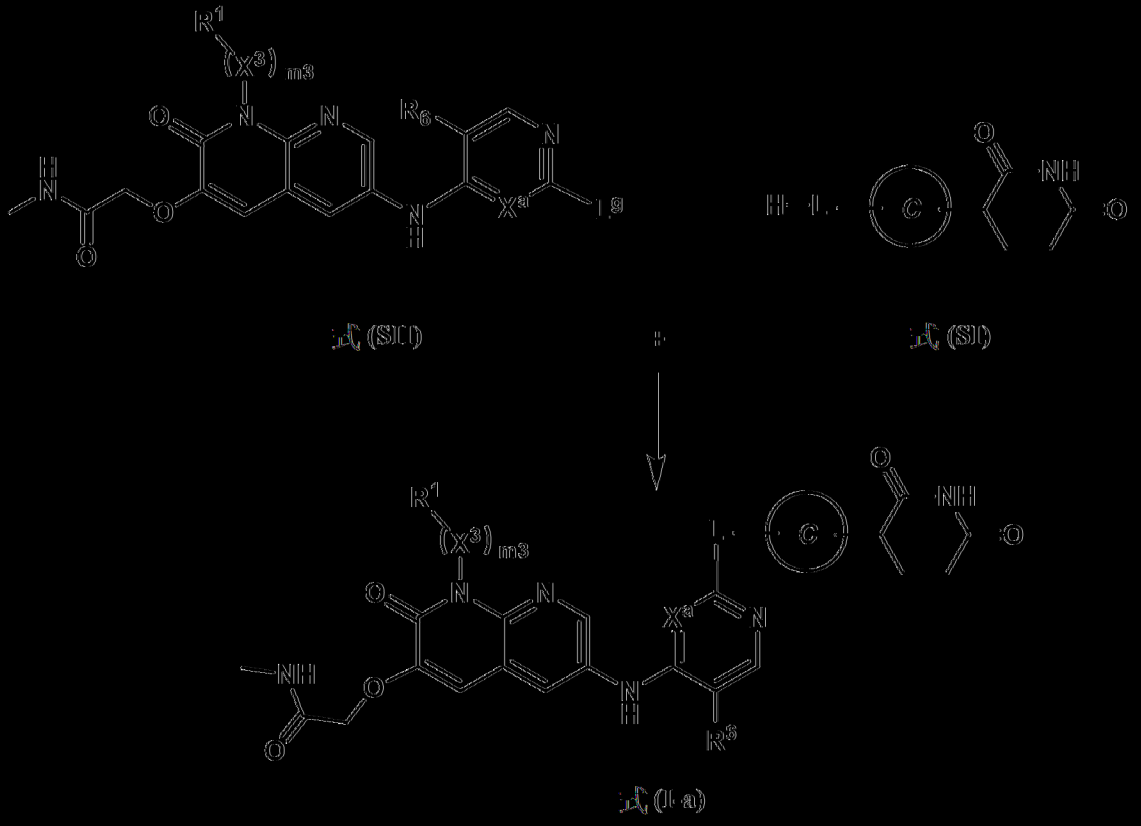
【0367】　本文所揭示之化合物可依多種方式，使用市售起始物質、文獻中已知之化合物或自易於製備之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知之標準合成方法及程序，或鑒於本文中之教義來製備。

【0368】　用於有機分子製備及官能基轉化及操作之標準合成方法及程序可獲自相關科學文獻或本領域中之標準教科書。儘管不限於任何一個或數個來源，但諸如 R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；L. Fieser 及 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 5 版, John Wiley & Sons: New York, 2001；及 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons: New York, 1999 之經典文本為熟習此項技術者已知之有用及公認之有機合成參考教科書。合成方法之以下描述經設計以說明但不限制用於製備本揭示案之化合物的一般程序。

【0369】　本文所揭示之合成過程可容許多種官能基；因此，可使用各種經取代之起始物質。該等過程一般在總體過程結束時或臨近結束時提供所需最終化合物，但在某些情況下可能需要將化合物進一步轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

[0370] 本文亦提供如流程1中所描繪之製備式(I-a)化合物之方法，該等方法包括使式(SII)化合物與式(SI)化合物反應，得到式(I-a)化合物：

流程1



式(SII) + 式(SI) → 式(I-a)

其中：

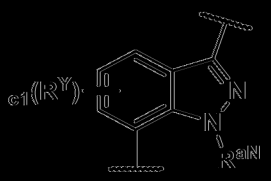
L^P為離去基；

X^a為N或CH；

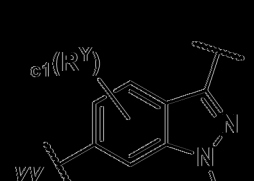
R^6為F或Cl；

m3為1，X^3為C_{1-3}伸烷基，且R^1為H；

環C係選自由以下組成之群：



及



，其中：c1為0或1，R^Y係選自由鹵基(例如，F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且R^{aN}為C_{1-3}烷基；

L 係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*；

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*；

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*；及

-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

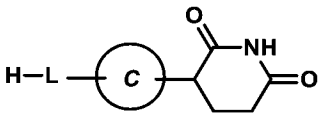
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0371】　在如**流程 1** 中所描繪之製備式(**I-a**)化合物之方法中，$\mathbf{X^3}$、**m3**、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{X^a}$、$\mathbf{R^6}$、**L** 及**環 C** 可如本文針對式(**I-a**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-3**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-4**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-5**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-a**)化合物為式(**I-a-6**)化合物。

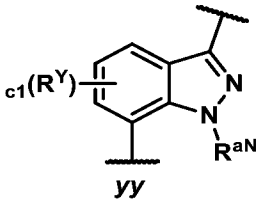
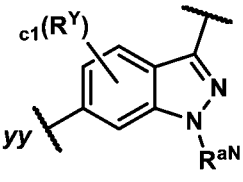
【0372】　在一些實施例中，該等方法包括在適合於 S_NAr 反應之條件下使式(**SII**)化合物與式(**SI**)化合物反應。在一些實施例中，該等方法包括在鹼(例如，三乙胺或二異丙基乙胺)存在下於適當溶劑中使式(**SII**)化合物與式(**SI**)化合物反應。在一些實施例中，溶劑為極性非質子性溶劑(例如，DMSO 或 MeCN)。在一些實施例中，該等方法包括在至少 60°C之溫度下加熱式(**SII**)化合物與式(**SI**)化合物(例如，在 60-135°C、70-120°C、70-110°C或 80-110°C下加熱反應)。

【0373】　亦提供式(**SI**)化合物：



式(**SI**)

或其鹽，其中：

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

L 係選自由以下組成之群：

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A4}-}$*bb*；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$*bb*；

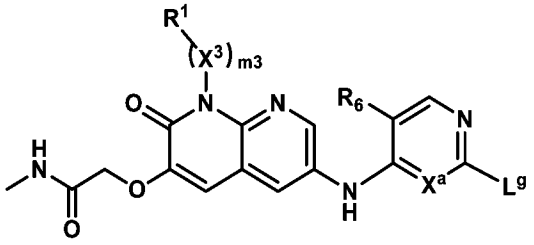
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0374】　亦提供式(**SII**)化合物：



式(**SII**)

或其鹽，其中：

L^g 為鹵基；

X^a 為 N 或 CH；

R^6 為-F 或-Cl；

m3 為 1，**X^3** 為 C_{1-3} 伸烷基，且

R^1 為 H。

【0375】　在式(**SII**)之一些實施例中，**X^a** 為 N。

【0376】　在式(**SII**)之一些實施例中，**X^a** 為 CH。

【0377】　在式(**SII**)之一些實施例中，**L^g** 為-Cl。

【0378】　在式(**SII**)之一些實施例中，**R^6** 為-Cl。在式(**SII**)之一些實施例中，**R^6** 為-F。

實例

【0379】　在本文所揭示之一些實例中，所述化學反應順序之最終產物在結構上在一或多個立體異構源中心處用增強立體化學符號描繪。此類符號之實例包括 *or1*、*or2* 及類似符號。在一些此類實例中，在相同化合物之化學名稱中，此類立體異構源中心中之每一者基於結構式之楔形/短劃表示法指定為暫定構型(例如，(*R*)-或(*S*)-)。然而，立體異構源中心應理解為具有與如本文所述之增強立體化學符號一致之構型。因此，除非另有規定，否則產生此等化合物之起始物質及中間物在相應立體異構源中心處併入增強立體化學符號，儘管如此，在其化學名稱中仍提供暫定性指定。

【0380】　舉例而言，基於鄰位立體異構源中心上所見之 *or1* 及 *or2* 符號，**實例 48** 中之**化合物 156a** 為選自以下之單一立體異構物：

2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-

萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺；

2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺；

2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺；及

2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺。

【0381】　在相同實例之第一步驟中提供之中間產物併入 *or1* 及 *or2* 符號。因此，其為選自以下之單一立體異構物：

(6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；

(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；

(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯；及

(6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯。

【0382】　為進一步闡明，對於在一或多個立體異構源中心處具有增強立體化學符號之最終產物提供將增強立體化學符號(例如，*or1*、*or2*)考慮在內之化學名稱。此化學名稱括入括號(亦即，「[]」)中。在此等化學名稱中，前綴「*rel*」意指化學名稱中所示之立體化學構型為相對的。為作說明，當化合物含有一個立體

異構源中心，且其化學名稱以前綴「*rel*」起始時，則解析此立體異構源中心，但其絕對構型為(R)-或(S)-。由此，其應在其相應結構中用 *or1* 增強立體化學符號標記。舉例而言，對於**化合物 194a** 將增強立體化學符號考慮在內之化學名稱為：[*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]，如**實例 76** 中所述。

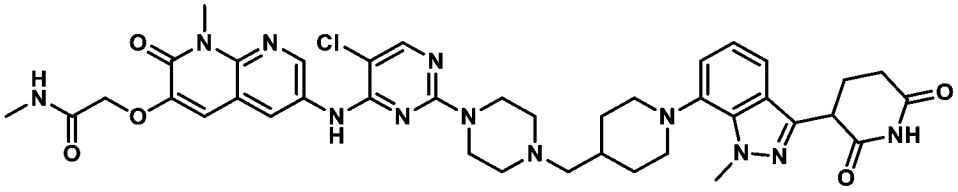
【0383】　當化合物含有兩個立體異構源中心，且其化學名稱以前綴「*rel*」起始時，則均已解析兩個立體中心，且其可協同地或獨立地具有(R)或(S)構型，與**表 C1** 中對於相應化合物之 *orx* (例如，*or1* 或 *or2*)符號一致。

【0384】　當化合物結構中兩個立體異構源中心標記為 *or1* 及 *or1*，且其化學名稱以「*rel*」為前綴時，則兩個立體異構源中心之間的相對立體化學(例如，*syn* 或 *anti* 關係)由名稱表示，但兩個立體異構源中心之絕對構型可協同地變化(例如，指定 *rel*-(R,R)之化合物為選自(R,R)及(S,S)之一種立體異構物；為避免疑義，指定 *rel*-(R,R)之化合物在此兩個立體異構源中心上不具有(R,S)或(S,R)構型)。舉例而言，對於**化合物 185a** 將增強立體化學符號考慮在內之化學名稱為：[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]，如**實例 72** 中所述。

【0385】　當化合物結構中兩個立體中心標記為 *or1* 及 *or2*，且其化學名稱以「*rel*」為前綴時，則兩個立體中心之構型可獨立地變化(例如，指定 *rel*-(R,R)之化合物為選自(R,R)、(S,S)、(R,S)及(S,R)之一種立體異構物)。舉例而言，對於**化合物 156a** 將增強立體化學符號考慮在內之化學名稱為：[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]，如**實例 48** 中所述。

實例 1. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 101)



製備 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0386】 向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0 g，0.30 mol)於 DMF (1000 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(63.5 g ，0.46 mol) 。經 20 分鐘之時段逐滴添加甲基碘(65.3 g，0.46 mol)且在室溫下攪拌反應物 3 小時。用冰冷水(1000 mL)淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40 g)。

【0387】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 177.95 $[M+H]^+$。

製備 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0388】 在 0°C下向 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40.0 g，0.23 mol)於丙酮(280 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加 CrO_3 (293.5 g，2.93 mol)於乙酸(1280 mL)及 H_2O (400 mL)之混合物中之溶液。在室溫下攪拌 3 小時後，用水(500 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (500 mL x 4)萃取。合併經分離之有機層，用鹽水溶液(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(28 g)。

【0389】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 226.23 $[M+18]^+$。

製備 3-羥基-1-甲基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0390】 在 0°C下向 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(28.0 g，

0.14 mol)於 EtOH (560 mL)中之經冷卻溶液中添加三乙胺(39 mL，0.28 mol)及三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，於乙醚中) (32.4 g，0.28 mol)。在攪拌下經 4 小時使反應物升溫至室溫。用水(300 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。用鹽水溶液(100 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 3-羥基-1-甲基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(22 g)。

【0391】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 222.28 $[M+H]^+$。

製備 N-甲基-2-((1-甲基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)乙醯胺

【0392】 向 3-羥基-1-甲基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(22 g，0.10 mol)於 DMF (440 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(97.7 g，0.3 mol)及 2-溴-N-甲基乙醯胺(18.2 g，0.12 mol)。在室溫下攪拌 3 小時後，用冰冷水(500 mL)淬滅反應物且用含 10% MeOH 之 DCM (300 mL x 3)萃取。用鹽水溶液洗滌經分離之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈灰棕色固體狀之 N-甲基-2-((1-甲基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)乙醯胺(3.0 g)。

【0393】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 293.4 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-胺基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0394】 向 N-甲基-2-((1-甲基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)乙醯胺(3.0 g，0.01 mol)於 EtOH (90 mL)中之溶液中添加 Zn (6.70 g，0.1 mol)及乙酸(5.9 mL，0.10 mol)。在室溫下攪拌 3 小時後，用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈淡黃色固體狀之 2-((6-胺基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(2.8 g)。

【0395】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 263.22 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0396】 向 2-((6-胺基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基

乙醯胺(1.0 g，3.81 mmol)於 DMSO (20 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(5.5 mL，30.48 mol)及 2,4,5-三氯嘧啶(0.84 g，4.58 mmol)。在 100°C下加熱反應物 4 小時。用冰水淬滅反應物且攪拌 20 分鐘。過濾所得固體且乾燥，得到呈淺黃色固體狀之 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.1 g)。

【0397】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 409.04 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0398】 在 25°C下向哌嗪-1-甲酸三級丁酯(25.0 g，0.13 mmol)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(39.60 g，0.16 mmol)、乙酸(7.80 g，0.13 mmol)於 DCM (500 mL)中之經攪拌溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (42.5 g，0.20 mmol)，且在 25°C下攪拌所得混合物 3 小時。用水淬滅反應混合物且用 DCM 萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，15% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈淡黃色固體狀之 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(25 g)。

【0399】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 418.12 $[M+H]^-$。

製備 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0400】 向 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(25 g，0.06 mmol)於 MeOH (500 mL)中之經攪拌溶液中添加 Pd/C (7.5 g)，且在氫氣氛圍下攪拌反應混合物。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。用含 30%甲醇之 DCM 稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且收集濾液並濃縮，得到 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯。藉由使用己烷及乙醚濕磨純化粗物質，得到呈黃色固體狀之 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(7.0 g)。

【0401】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.29 (s, 4H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.27-2.25 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.74-1.71 (m, 3H),

1.39 (s, 9H), 1.17-1.14 (m, 2H)。

製備 7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑

【0402】 在 0°C下向 7-溴-3-碘-1*H*-吲唑(20 g，61.93 mmol，1.0 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 t-BuOK (13.90 g，123.87 mmol，2.0 當量)，持續 1 小時。在 0°C下將 CH_3I (26.37 g，185.80 mmol，11.57 mL，3.0 當量)添加至混合物中。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，獲得殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15 g)。

【0403】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 336.6 $[M+H]^+$。

製備 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑

【0404】 將 2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(17.34 g，41.55 mmol，1.0 當量)、7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14 g，41.55 mmol，1.0 當量)、環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(6.79 g，8.31 mmol，0.2 當量)、Cs_2CO_3 (40.61 g，124.65 mmol，3.0 當量)於 THF (200 mL)及 H_2O (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。在 85°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15.1 g)。

【0405】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 502.3 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0406】 向 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.34 g，1.20 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(0.50 g，1.00 mmol)，用氬氣吹掃 15 分鐘；添加碳酸銫(0.98 g，3.00 mmol)

及 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.05 g，0.05 mmol)，且將混合物加熱至 120°C持續 3 小時。用水淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯中，且用鹽水洗滌經合併之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質。藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目，27%乙酸乙酯/石油醚)純化粗物質，得到呈淡黃色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.48 g)。

【0407】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 703.5 $[M+H]^+$。

製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑鹽酸鹽

【0408】 在 0°C下向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.48 g，0.68 mmol)於 DCM (4.8 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4 *M* HCl 之二噁烷(2.8 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈灰白色半固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑鹽酸鹽(0.45 g)。

【0409】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.60 Hz, 2H), 7.41-7.42 (m, 9H), 7.30-7.31 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.60 Hz, 4H), 4.32 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.51-2.51 (m, 3H), 2.28-2.30 (m, 1H)。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0410】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑鹽酸鹽(0.45 g，0.75 mmol)於 DMF (4.50 mL)中之經攪拌溶液中添加 10%鈀/碳(無水) (0.45 g)且在室溫下於氣囊加壓之氫氣吹掃下攪拌 16 小時。用 DCM 稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾且用過量含 30% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗物質 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-

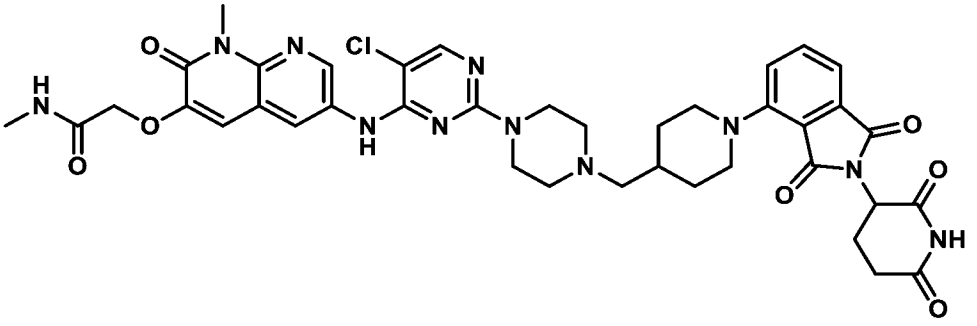
1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.45 g，粗物質)。用甲醇及乙醚濕磨粗產物，得到呈淡黃色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.45 g)。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 425 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0411】 向 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.19 g，0.45 mmol)於 DMSO (3.8 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.22 mmol)及 DIPEA (1.0 mL，5.37 mmol)。在 100°C下加熱反應物 18 小時。使用離心蒸發器濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.026 g)。

【0412】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 795.55 $[M-H]^-$。

實例 2. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 102)



製備 4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0413】 向 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.15 g，4.06 mmol)於 DMSO (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟異吲哚啉-1,3-二酮(0.57 g，2.07 mmol)及 DIPEA (3.45 mL，20.29 mmol)。將反應物加熱至 80°C持續 4 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體並乾燥，獲得粗產物。用正戊烷(30 mL)洗滌粗產物，得到呈黃色半固體狀之 4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.90 g)。

【0414】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 540.58 $[M+H]^+$。

製備 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮

【0415】 向 4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，1.02 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.5 mL)，且在室溫下攪拌反應物 1 小時。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物。用正戊烷(10 mL)洗滌粗產物且在真空下乾燥，得到呈淡綠色半固體狀之 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.66 g)。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 440.59 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

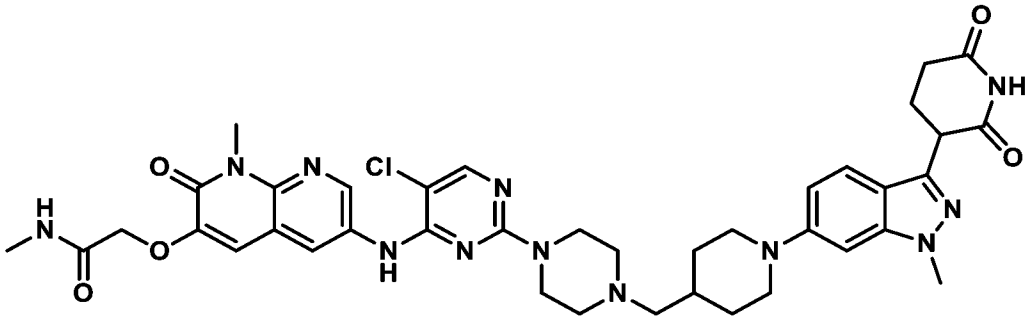
【0416】 向 2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.20 g，0.45 mmol)於 DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.23 mmol)及 DIPEA (2.0 mL)。將反應物加熱至 110°C持續 8 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體並乾燥，獲得粗產物。藉由

製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.03 g)。

【0417】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 812.49 $[M+H]^+$。

【0418】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 4.80 Hz, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.21 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 3H), 1.34-1.32 (m, 2H)。

實例 3. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 107)



製備 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑

【0419】 在 0°C下向 6-溴-3-碘-1*H*-吲唑(30 g，92.9 mmol，1 當量)於 DMF (200 mL)中之溶液中添加 NaH (7.43 g，186 mmol，60%純度，2 當量)。攪拌混合物 1 小時。攪拌後，將 MeI (26.4 g，186 mmol，11.6 mL，2 當量)添加至溶液中。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。完成後，將溶液冷卻至 0°C，且逐滴添加飽和 NH_4Cl 溶液(300 mL)。用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取溶液。用鹽水(500 mL)洗滌經合併之

有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (0.1% FA 條件)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑 (15.3 g)。

【0420】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 336.8 $[M+H]^+$。

製備 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑

【0421】 將 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14.8 g，43.9 mmol，1 當量)、2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(18.3 g，43.9 mmol，1 當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.21 g，4.39 mmol，0.1 當量)、Cs_2CO_3 (42.9 g，131.8 mmol，3 當量)及 H_2O (10 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。完成後，將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(14 g)。

【0422】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.10 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H)。

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0423】 向 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.0 g，2.0 mmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)及 DMF (15 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.68 g，2.4 mmol)及碳酸銫(1.95 g，6.0 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 15 分鐘；添加 RuPhos (0.18 g，0.4 mmol)及 RuPhos-Pd-G_3 (0.08 g，

0.1 mmol)，且將反應物加熱至 100°C持續 3 小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(胺二氧化矽，35-60 目，50% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈棕色半固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0424】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 703.72 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0425】 向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，0.99 mmol)於異丙醇(10 mL)、乙酸乙酯(10 mL)及 DMF (7 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加 10% Pd/C (0.69 g，6.50 mmol)。在室溫下將反應物置於氫氣氛圍(氣球)下持續 12 小時。使用 50% THF-DCM 經矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.40 g)。

【0426】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 525.55 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl 鹽)

【0427】 向 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.76 mmol)於 DCM (4 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4 M HCl 之二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌反應物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl 鹽) (0.40 g)。

【0428】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 425.40 $[M+H]^+$。

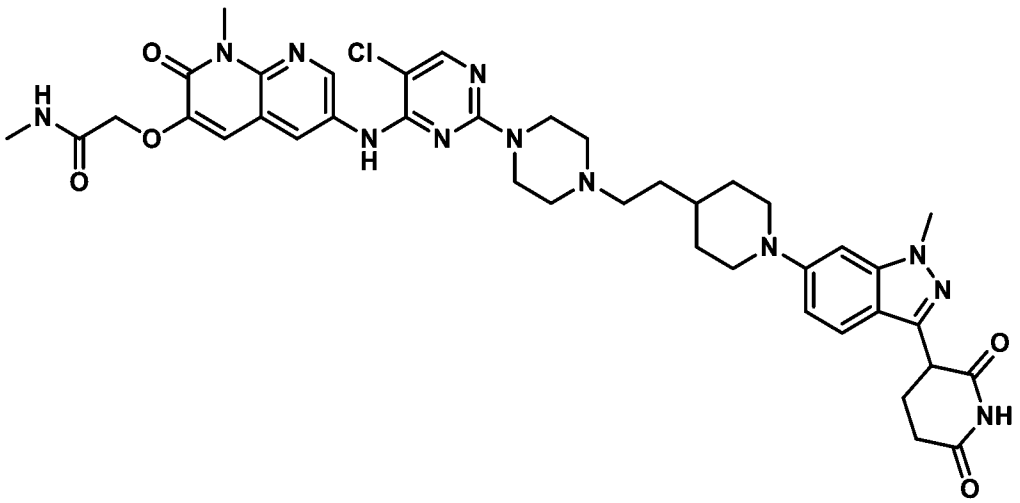
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0429】 向 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.21 g，0.46 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.23 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.2 mL，6.99 mmol)。將反應物加熱至 100°C持續 4 小時。經由離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(26 mg)。

【0430】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 797.51 $[M+H]^+$。

【0431】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 4.80 Hz, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 4H), 2.38-2.38 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H)。

實例 4. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 114)



製備 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【0432】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.5 g，4.99 mmol)於 1,4-二噁烷(50 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(0.97 g，7.48 mmol)及碳酸銫(4.87 g，15.0 mmol)。用氬氣吹掃 15 分鐘後，添加 RuPhos (0.23 g，0.5 mmol)及 RuPhos-Pd-G3 (0.21 g，0.25 mmol)。在 100°C下加熱反應物 5 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，65% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈黃色半固體狀之 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(0.75 g)。

【0433】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 549.63 $[M+H]^+$。

製備甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙酯

【0434】 將 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(0.75 g，1.37 mmol)於 DCM 中之經攪拌溶液冷卻至 0°C。添加 TEA (0.57 mL，4.1 mmol)及 MsCl (0.32 mL，4.1 mmol)且攪拌反應物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈橙色半固體狀之甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙酯(1.0 g)。

【0435】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 627.37 $[M+H]^+$。

製備 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0436】 向甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙酯(0.7 g，1.12 mmol)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.42 g，2.24 mmol)於 DMSO (5 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.59 mL，8.96 mmol)。在 50°C下攪拌反應混合物 16 小時。用冰水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌經分離之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；74% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0437】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 717.75 $[M+H]^+$。

製備 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0438】 向 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，0.97 mmol)於 THF (21 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.90 g)及乙酸(0.4 mL)。將反應物置於 H_2 氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 8 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗物質且乾燥，獲得呈綠色半固體狀之 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.55 g)。

【0439】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 539.63 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0440】 將 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，1.02 mmol)於 DCM (6 mL)中之經攪拌溶

液冷卻至 0°C。添加 TFA (5.5 mL)，且在攪拌下經 2 小時使反應物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，獲得呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 (0.3 g)。

【0441】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 439.55 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

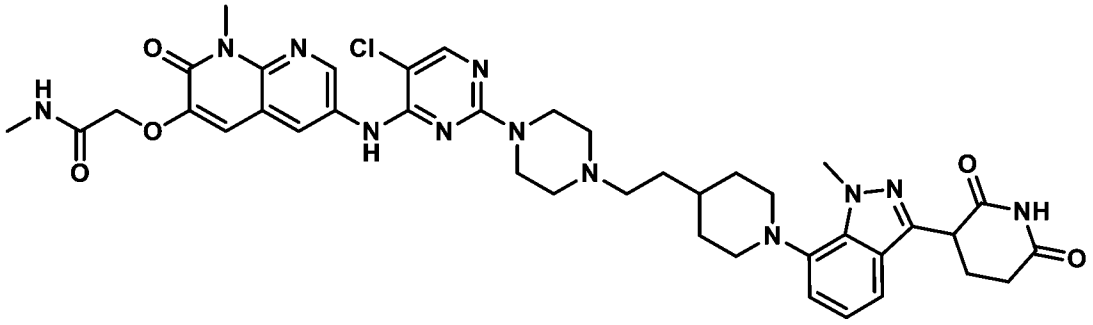
【0442】 向 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.34 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.1 g，0.21 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.35 g，2.72 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 5 小時。經由離心蒸發器移除溶劑，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(11 mg)。

【0443】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 811.51 $[M+H]^+$。

【0444】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 4.40, Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.80, Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 9.20, Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.7-3.73 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 7H), 2.33-2.30 (m, 8H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.51-1.45 (m, 1H)。

實例 5. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-

7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 115)



製備 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙-1-醇

【0445】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，4.0 mmol)於 1,4-二噁烷(50 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(0.77 g，6.0 mmol)及碳酸銫(3.91 g，12.0 mmol)。用氬氣吹掃 15 分鐘後，添加 PEPPSI iHept Cl (0.19 g，0.20 mmol)，且在 100°C下加熱反應物 5 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，65% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(0.70 g)。

【0446】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 549.59 $[M+H]^+$。

製備甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙酯

【0447】 將 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(0.70 g，1.27 mmol)於 DCM 中之經攪拌溶液冷卻至 0°C。添加 TEA (0.53 mL，3.81 mmol)及 MsCl (0.30 mL，3.81 mmol)，且經 2 小時使反應物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈橙色半固體狀之甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙酯(1.0 g)。

【0448】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 627.57 $[M+H]^+$。

製備 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0449】 向甲烷磺酸 2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙酯(0.7 g，1.12 mmol)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.42 g，2.24 mmol)於 DMSO 中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.59 mL，8.96 mmol)。接著在 50°C下攪拌反應混合物 16 小時。用冰水(70 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 70 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌經分離之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；74% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

製備 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0450】 將 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，0.97 mmol)於 THF (21 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣，接著添加 20%氫氧化鈀(0.90 g)。將反應混合物置於 H_2 氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈綠色固體狀之 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.55 g)。

【0451】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 539.63 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0452】 將 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.50 g，0.92 mmol)於 DCM (5.0 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0°C且添加 TFA (5.0 mL)。在攪拌下經 2 小時使反應混合物升溫至室

溫。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用正戊烷洗滌粗產物，獲得呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3 g)。

【0453】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 439.55 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

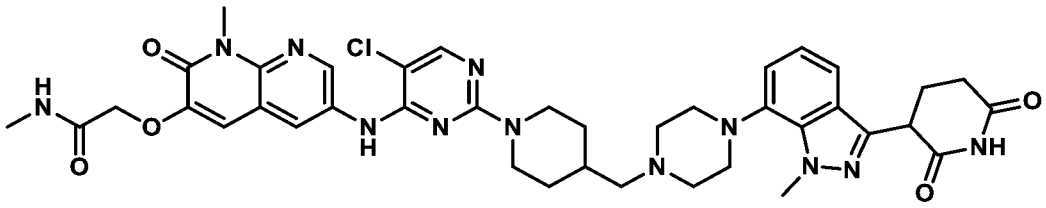
【0454】 向 3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.34 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.20 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.35 g，2.72 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.14 g)。

【0455】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 809.45 $[M-H]^-$。

【0456】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.40 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (br, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.61-2.58 (m, 7H), 2.31-2.29 (m, 8H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H)。

實例 6. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-

基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 132)



製備 4-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯

【0457】 向哌嗪-1-甲酸苯甲酯(10.0 g，45.39 mmol)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(11.61 g，54.47 mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (9.62 g，45.39 mmol)於 DCM (200 mL)中之溶液中添加乙酸(2.72 g，45.39 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 小時。用冰冷水(500 mL)淬滅反應混合物且萃取至 DCM (3 x 250 mL)中。用鹽水溶液(500 mL)洗滌經合併之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下乾燥，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2；40% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈無色液體狀之 4-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(6.0 g)。

【0458】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 418.31 $[M+H]^+$。

製備 4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0459】 向 4-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(6.0 g，14.36 mmol)於 THF (180 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(3.0 g)。在室溫下將反應物置於氫氣氛圍(60 psi)下且攪拌 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈無色液體狀之 4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.0 g)。

【0460】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 284.16 $[M+H]^+$。

製備 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0461】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，2.0

mmol)、4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.56 g，2.0 mmol)及碳酸銫(1.95 g，6.0 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用氬氣脫氣 5 分鐘。添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97 g，0.1 mmol)，將反應物用氬氣吹洗 5 分鐘，且在 80°C下加熱反應混合物 16 小時。用冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯(3 x 100 mL)中。用鹽水溶液(50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2；40% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈淡棕色半固體狀之 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。

【0462】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 703.73 $[M+H]^+$。

製備 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0463】 向 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.42 mmol)於 THF (60 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(1.0 g)。將反應物置於氫氣氛圍(60 psi)下且在室溫下攪拌 6 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗物質且乾燥，得到呈棕色固體狀之 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.70 g)。

【0464】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 525.66 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0465】 將 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，1.33 mmol)於 DCM (14 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0°C。添加 TFA (7 mL)，且在攪拌下使反應物升溫至室溫持續 3 小時。濃縮反應混合物，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈棕色膠黏固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.50 g，定

量)。

【0466】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 425.54 $[M+H]^+$。

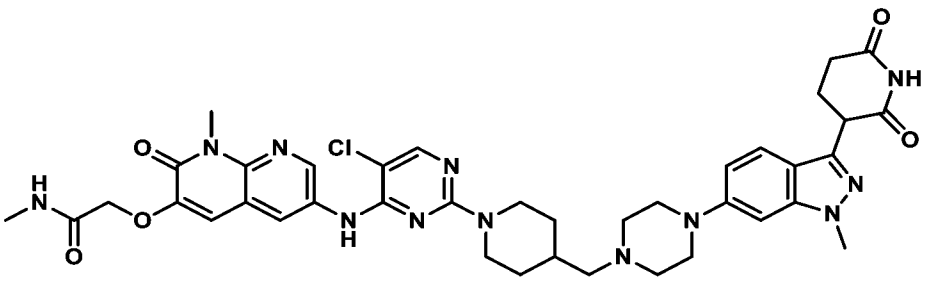
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0467】 向 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.13 g，0.30 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08g，0.21 mmol)於 DMSO 中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.31 g，2.44 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.018 g)。

【0468】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 797.52 $[M+H]^+$。

【0469】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.03 s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.17 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.20-2.75 (m, 14H), 2.33-2.17 (m, 6H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.04-1.02 (m, 2H)。

實例 7. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 133)



製備 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0470】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1 g，1.99 mmol)、4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.13 g，3.99 mmol)及碳酸銫(1.94 g，5.97 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用氬氣脫氣 5 分鐘。添加 Ruphos-Pd-G3 (0.07 g，0.09 mmol)及 Ruphos (0.08 g，0.19 mmol)，將反應物脫氣 5 分鐘，且在 100°C下加熱反應混合物 16 小時。用冰冷水(40 mL)淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯(3 x 100 mL)中。用鹽水溶液(40 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2；50% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈淡棕色半固體狀之 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。

【0471】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 703.84 $[M+H]^+$。

製備 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0472】 向 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.90 g，1.28 mmol)於 THF (54 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(0.9 g)。將反應物置於氫氣氛圍(60 psi)下且在室溫下攪拌 6 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗物質且乾燥，得到呈棕色固體狀之 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0473】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 525.65 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0474】 將 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，1.33 mmol)於 DCM (14 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0℃。添加 TFA (7.0 mL)，且在攪拌下經 3 小時使反應混合物升溫至室溫。濃縮反應混合物，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈棕色膠黏固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.55 g)。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 425.54 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

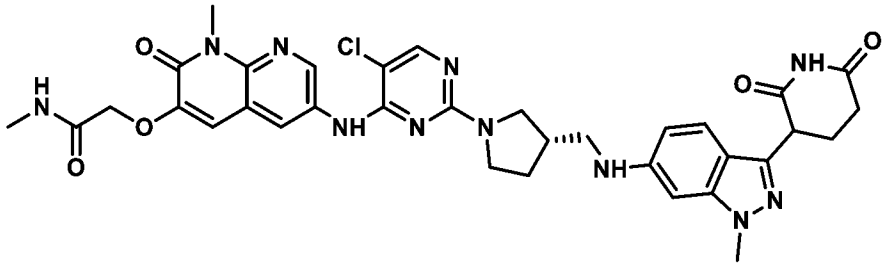
【0475】 向 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.150 g ，0.35 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.14 g，0.28 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.36 g，2.80 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.012 g)。

【0476】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 797.49 $[M+H]^+$。

【0477】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 4.61 (s,

2H), 4.45 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 48.80 Hz, 4H), 2.85 (t, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 9H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.78 (t, *J* = 12.80 Hz, 3H), 1.08-1.04 (m, 2H)。

實例 8. 合成 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 123b)



製備(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0478】 將(S)-3-(胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，1.49 mmol)、3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.75 g，1.49 mmol)及三級丁醇鉀(0.5 g，4.49 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液用氮氣脫氣 15 分鐘。添加 tBuBrettPhos Pd G3 (0.06 g，0.07 mmol)，將混合物再次脫氣 10 分鐘，且在室溫下攪拌反應物 2 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目，25%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g)。

【0479】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 620.66 $[M+H]^+$。

製備(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0480】 向(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)

甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，0.96 mmol)於四氫呋喃(36 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈀(0.54 g)。將反應混合物置於氫氣氛圍(15 psi)下且在室溫下攪拌 3 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且洗滌，且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目，60%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈棕色半固體狀之(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g)。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 442.45 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽

【0481】 在 0℃下向(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.67 mmol)於 DCM (6 mL)中之經攪拌懸浮液中添加鹽酸(3 mL)。在攪拌下經 3 小時使反應混合物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由濕磨純化粗產物，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.2 g)。

【0482】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 342.40 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

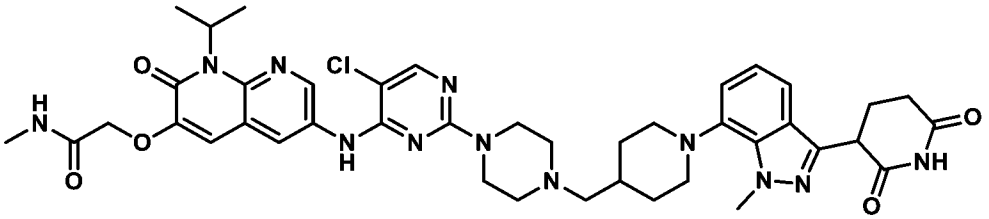
【0483】 在室溫下向 3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.18 g，0.47 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.19 mmol)於二甲亞砜(3.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.4 mL，2.38 mmol)。在 100℃下攪拌所得混合物 4 小時。冷卻至室溫後，添加水，且攪拌反應混合物 15 分鐘。過濾沈澱物且乾燥，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得

到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.029 g)。

【0484】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 714.38 $[M+H]^+$。

【0485】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), δ 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.57 (br, 1H), 3.42 (br, 1H), 3.14 (br, 3H), 2.65-2.59 (m, 6H), 2.11-2.13 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 1H)。

實例 9. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 103)



製備 1-異丙基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0486】 經 20 分鐘之時段向 5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.0 g，61.34 mmol)及碳酸鉀(12.6 g，92.0 mmol)於 DMF (200 mL)中之溶液中逐滴添加異丙基碘(7.0 mL，73.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物 12 小時。用冰冷水(500 mL)淬滅反應混合物。過濾沈澱之固體且在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之 1-異丙基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.9 g)。

【0487】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 206.20 $[M+H]^+$。

製備 1-異丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0488】 在 0°C下向 1-異丙基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.9 g，53.2

mmol)於丙酮(76 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加 CrO_3 (68.4 g，691 mmol)於乙酸(348 mL)/H_2O (109 mL)中之溶液。在攪拌下經 1 小時使反應物升溫至室溫。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (400 mL x 2)萃取。用鹽水溶液洗滌經分離之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 1-異丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(9.64 g)。

【0489】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 254.28 $[M+18]^+$。

製備 1-異丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮

【0490】 在 0°C下向 1-異丙基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(9.64 g，41.0 mmol)於 EtOH (192 mL)中之經冷卻溶液中添加三乙胺(9.25 mL，103 mmol)及三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，於乙醚中) (9.82 g，86.1 mmol)。在攪拌下經 4 小時使反應物升溫至室溫。用水(400 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈棕色半固體狀之 1-異丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮(3.20 g)。

【0491】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 264.07 $[M+H]^+$。

製備 3-羥基-1-異丙基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮

【0492】 在 0°C下向 1-異丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.20 g，12.16 mmol)於 DCM (64 mL)中之經冷卻溶液中逐滴添加含 BBr_3 之 DCM (32 mL)。在 0°C下攪拌反應物 4 小時。在 0°C下用甲醇淬滅反應混合物。在減壓下濃縮反應物，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗產物，得到呈棕色固體狀之 3-羥基-1-異丙基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮(2.2 g)。

【0493】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 250.26 $[M+H]^+$。

製備 2-((1-異丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0494】 向 3-羥基-1-異丙基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.20 g，8.83 mmol)於 DMF (44 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(8.61 g，26.5 mmol)及 2-溴-N-甲基乙

醯胺(1.59 g，10.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物 3 小時。用冰冷水(300 mL)淬滅反應物且用含 10% MeOH 之 DCM (200 mL x 2)萃取。用鹽水溶液洗滌經分離之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈棕色固體狀之 2-((1-異丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(2.10 g)。

【0495】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 321.31 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-胺基-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0496】 向 2-((1-異丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(2.10 g，6.56 mmol)於 MeOH/H_2O (63/63 mL)中之溶液中添加 Fe (3.60 g，65.6 mmol)及氯化銨(3.47 mL，65.6 mmol)。在 75°C下攪拌反應物 2 小時。用 DCM (300 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。用正戊烷濕磨粗產物，得到呈灰色固體狀之 2-((6-胺基-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(1.49 g)。

【0497】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 291.35 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0498】 在配備有攪拌棒之小瓶中，用 2,4,5-三氯嘧啶(347 mg，1.1 當量，1.89 mmol)處理 2-((6-胺基-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(500 mg 1.72 mmol)及 DIPEA (490 mg，660 µL，3.79 mmol)於 DMSO (8.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物。藉由過濾收集沈澱物且用水(5 mL)洗滌。在真空下乾燥沈澱物，得到呈灰色固體狀之 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(592 mg)。

【0499】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 437.1 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-

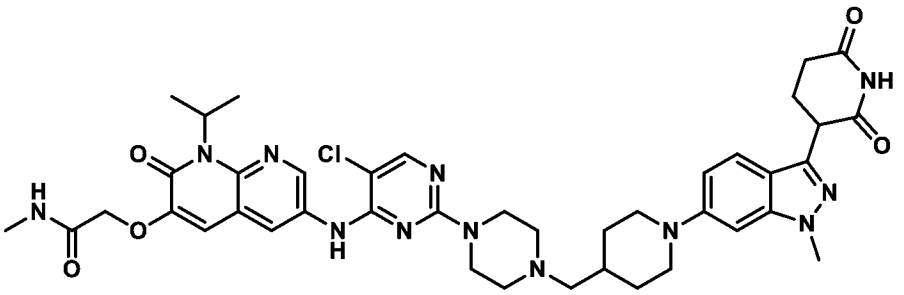
4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0500】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.34 mmol)及 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.21 g，0.52 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.4 mL，2.29 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到**粗產物**。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(69 mg)。

【0501】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 825.57 $[M+H]^+$。

【0502】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.37-7.35 (dd, *J* = 2.40, 6.40 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.23-3.21(m, 2H), 2.65-2.64 (m, 7H), 2.41 (bs, 4H), 2.32-2.31 (m, 3H), 2.26-2.24 (m, 2H), 1.90-1.89 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 6H), 1.40 (br s, 2H)。

實例 10. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 104)



製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

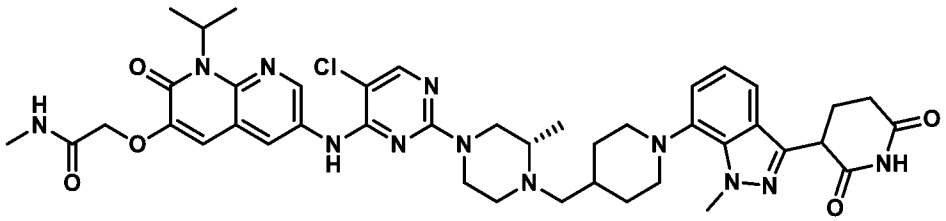
【0503】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.34 mmol)及 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.21 g，0.52 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.4 mL，2.29 mmol)。在 100°C 下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(14 mg)。

【0504】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 825.45 $[M+H]^+$。

【0505】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 55.60 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.66-2.64 (m, 7H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.26 (d, *J* = 11.60 Hz, 3H)。

實例 11. 合成 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-

吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 105a)



製備(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0506】 在0℃下向(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(10 g，49.93 mmol)於DCM (200 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(2.99 mL，49.9 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(6.17 g，25.0 mmol)。攪拌 5 小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(26.5 g，125 mmol)。經 16 小時使反應物升溫至室溫。用冰冷飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅反應混合物且萃取至 DCM (400 mL × 3)中。用鹽水溶液(100 mL)洗滌經分離之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，獲得呈淺黃色半固體狀之粗產物(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(8.0 g)。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 432.54 $[M+H]^+$。

製備(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0507】 向(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(8.0 g，18.5 mmol)於 THF (120 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (4.0 g，50% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應物 16 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用含 30% THF 之 DCM (300 mL)洗滌矽藻土且在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。用正戊烷(30 mL)洗滌粗產物且在真空下乾燥，獲得呈淡棕色固體狀之(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(6.0 g)。

【0508】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 297.24 $[M+H]^+$。

製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲

基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0509】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.50 g，2.99 mmol)於二噁烷(7.5 mL)及 DMF (1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.67 g，8.99 mmol)及碳酸銫(2.93 g，8.99 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 5 分鐘且添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g，0.15 mmol)。在 100°C下加熱反應物 16 小時。用 DCM (50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾且用 THF:DCM (30%) (300 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。藉由急驟層析(230-400 矽膠；30-27% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈淡棕色半固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.80 g)。

【0510】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 717.79 $[M+H]^+$。

製備(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0511】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.71 g，1.00 mmol)於 THF (100 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.71 g)。將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用含 30% THF 之 DCM (300 mL)洗滌矽藻土且在真空下濃縮所收集之濾液，獲得呈淺黃色半固體狀之(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.65 g)。

【0512】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 539.41 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0513】 向(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-

4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.650 g，1.20 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(5.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.60 g)。

【0514】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 439.57 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

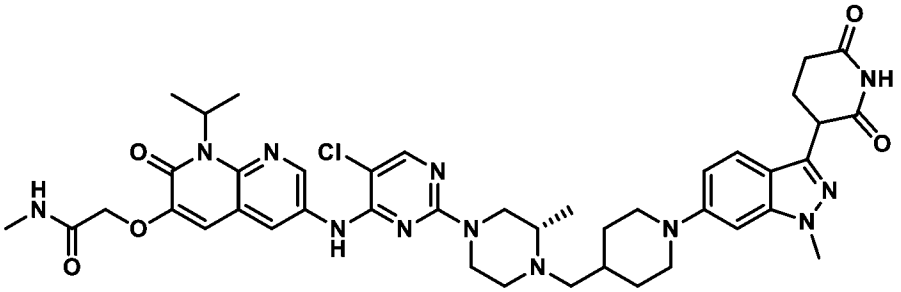
【0515】 向 3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.099 g，0.22 mmol)及 DIPEA (0.79 mL，4.5 mmol)。在 100℃下加熱反應物 12 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(43 mg)。

【0516】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 837.43 $[M-H]^-$。

【0517】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.02-4.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.20 (br, 3H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 8H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = Hz, 3H)。

實例 12. 合成 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-

吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 106a)



製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0518】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)於二噁烷(12.0 mL)中之經攪拌溶液中添加(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.78 g，5.99 mmol)及 NaOtBu (0.58 g，5.99 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 5 分鐘。添加 Brettphos Pd G3 (0.09 g，0.10 mmol)，且在 100°C下加熱反應物 18 小時。用水(5 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經分離之有機層，過濾，且在真空下乾燥，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(230-400 目矽膠；3%甲醇/DCM 作為溶離劑)純化粗產物，得到呈棕色半固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.96 g)。

【0519】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 717.83 $[M+H]^+$。

製備(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0520】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.96 g，1.35 mmol)於 THF (38 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/C (0.96 g，1.35 mmol)。將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物且經矽藻

土床過濾。用 20% THF:DCM (200 mL)洗滌矽藻土。在真空下濃縮所收集之濾液，得到呈淡棕色半固體狀之(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.96 g)。

【0521】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 539.83 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0522】 在 0°C下向(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.80 g，1.49 mmol)於 DCM (8.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (8.0 mL)。在攪拌下經 3 小時使反應物升溫至室溫。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物。用石油醚(3 x 10 mL)濕磨粗產物且乾燥，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA 鹽) (0.80 g)。

【0523】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 439.83 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

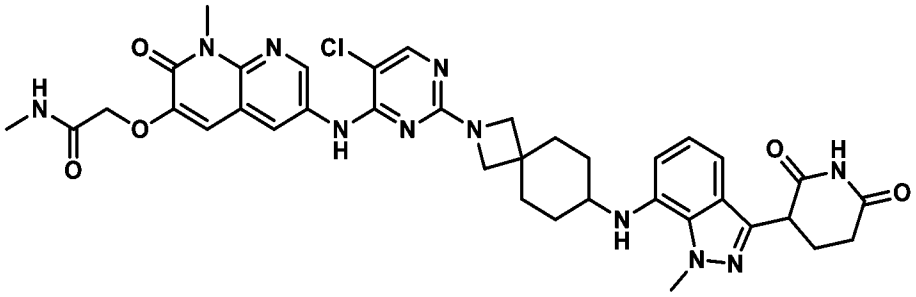
【0524】 向 3-(1-甲基-6-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA 鹽) (0.20 g，0.45 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.099 g，0.22 mmol)及 DIPEA (0.79 mL，4.5 mmol)。在 100°C下加熱反應物 12 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

(39 mg)。

【0525】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.32-3.23 (br, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 8H), 2.59 (br, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H)。

【0526】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 839.55 $[M+H]^+$。

實例 13. 合成 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 137)



製備 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0527】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.60 g，1.20 mmol)、7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.86 g，3.60 mmol)及碳酸銫(1.17 g，3.60 mmol)於二噁烷(6 mL)中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 5 分鐘。添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.06 g，0.06 mmol)，將反應物用氬氣吹洗 5 分鐘，且將反應物加熱至 100°C持續 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用過量 EtOAc (200 mL)洗滌。在真空下濃縮濾液，獲得粗產物。藉由急驟層析(230-400 目矽膠，50%-

52%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化粗產物，得到呈淡黃色半固體狀之 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.50 g)。

【0528】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 660.46 $[M+H]^+$。

製備 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0529】 向 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.50 g，0.76 mmol)於 THF (65 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.75 g)。將反應物置於 H_2 氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。在真空下濃縮所收集之濾液，得到呈淡棕色半固體狀之 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.40 g)。

【0530】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 482.59 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0531】 在 0°C下向 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.83 mmol)於 DCM (4 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(3.2 mL)。在攪拌下經 2 小時使反應物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35 g)。

【0532】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 382.48 $[M-H]^-$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

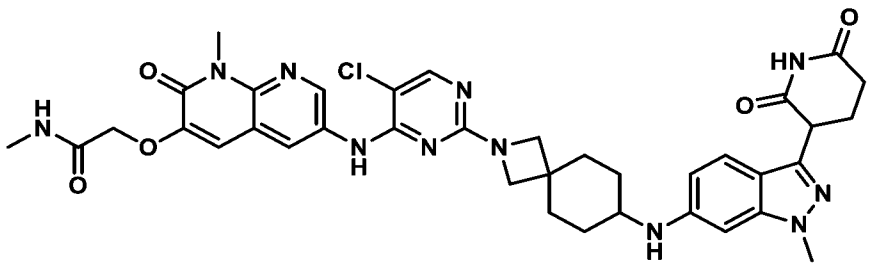
【0533】 向 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-

二酮(0.35 g，0.92 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.17 g，0.41 mmol)於 DMSO (3.01 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (3.01 mL)。在 100℃下反應 8 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.13 g)。

【0534】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 754.58 $[M+H]^+$。

【0535】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 4H), 2.65 (br, 1H), 2.61-2.60 (m, 5H), 2.27-2.26 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 4H), 1.67-1.66 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H)。

實例 14. 合成 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 138)



製備 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0536】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80 g，1.60

mmol)、7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.58 g，2.40 mmol)、KOtBu (0.54 g，4.80 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 10 分鐘。添加 Brettphos Pd G3 (0.14 g，0.16 mmol)，將反應物用氬氣吹掃 5 分鐘且加熱至 100°C持續 2 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，40% 乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.90 g)。

【0537】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 661.66 $[M+2]^+$。

製備 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0538】 向 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.90 g，1.36 mmol)於 THF (27.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.90 g，100% w/w)。將反應物置於 H_2 (70 psi)氛圍下且在室溫下攪拌 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈棕色固體狀之 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.70 g)。

【0539】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 482.57 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0540】 向冷卻至 0°C之 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.70 g，1.45 mmol)於 DCM (14 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (7 mL)。在攪拌下經 3 小時使反應物升溫至室溫。濃縮反應混合物，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗產物且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

(0.90 g)。

【0541】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 382.41 $[M+H]^+$。

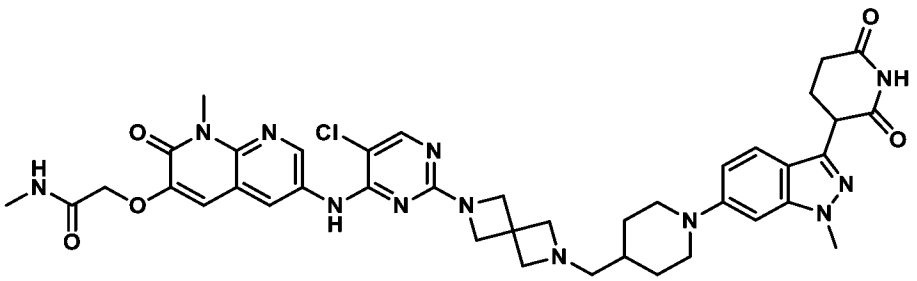
製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0542】 向 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g，0.78 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.12 g，0.31 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.05 mL，11.8 mmol)。將反應物加熱至 100°C持續 8 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，得到粗產物。經由製備型 HPLC 純化粗產物，得到**呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g)**。

【0543】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 752.36 $[M-H]^-$。

【0544】 **^{1}H NMR** 數據(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 3.60 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.22-2.21 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.40 Hz, 4H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H)。

實例 15. 合成 2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 118)



製備 6-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【0545】 將 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，5.04 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.49 g，6.05 mmol)溶解於 THF:MeOH (1:1)之混合物(20 mL)中且在室溫下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。1 小時後，在 0°C下添加氰基硼氫化鈉(0.63 g，10.0 mmol)。在攪拌下經 16 小時使反應物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物。用水(100 mL)稀釋粗反應物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120 目，25%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到 6-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.9 g)。

【0546】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 430.56 $[M+H]^+$。

製備 6-(哌啶-4-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【0547】 將 6-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.8 g，1.86 mmol)於乙醇(16 mL)中之經攪拌溶液用 N_2 吹掃 5 分鐘。在室溫下添加鈀/活性碳(10%) (0.80 g，1.86 mmol)。將反應混合物置於 H_2 氛圍(100 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌矽藻土。在減壓下濃縮濾液，得到 6-(哌啶-4-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.50 g)。

【0548】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 296.21 $[M+H]^+$。

製備 6-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲

基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【0549】 向 6-(哌啶-4-基甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.69 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.42 g，0.84 mmol)於 1,4 二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鈉(0.49 g，5.07 mmol)。將反應物用 N_2 吹掃 5 分鐘，接著添加 Ruphos Pd G3 (0.14 g，0.16 mmol)，且將反應物用 N_2 噴射 5 分鐘，接著在 100℃下加熱 16 小時。用冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水溶液(50 mL)洗滌經分離之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120 目，50-60%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到 6-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.75 g)。

【0550】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 715.77 $[M+H]^+$。

製備 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【0551】 將 6-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.6 g，0.83 mmol)及 AcOH (0.06 mL)於 THF (18 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣 5 分鐘，接著將 20%氫氧化鈀/碳(50% w/w) (0.60 g)添加至反應物中。將反應混合物置於 H_2 氛圍(15 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，獲得粗產物。藉由用乙醚(2 x 20 mL)濕磨純化粗產物，得到 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.41 g)。

【0552】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 537.66 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌

啶-2,6-二酮

【0553】 在 0℃下於 N_2 氛圍下向 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.4 g，0.74 mmol)於 DCM (4 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4 M HCl 之二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由用乙醚(2 x 20 mL)濕磨純化粗產物，得到 3-(6-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g)。

【0554】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 437.59 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

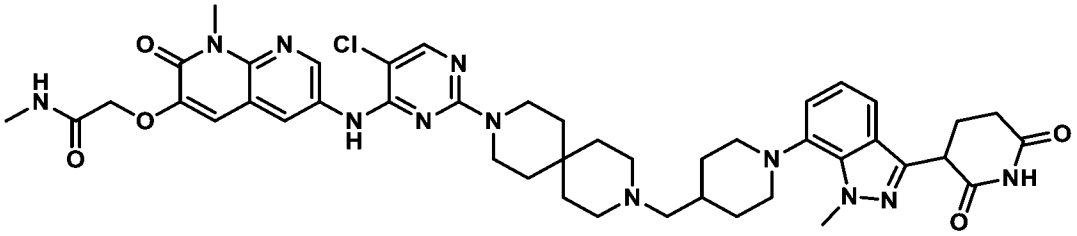
【0555】 在室溫下向 3-(6-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.150 g，0.31 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.15 mmol)於 DMSO 中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.17 mL，0.95 mmol)。在 100℃下加熱反應物 3 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(35 mg)。

【0556】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 807.47 $[M-H]^-$。

【0557】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 1.60, 9.20 Hz, 1H),

6.81 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.73 (m, 5H), 3.28 (br, 4H), 2.65-2.64 (m, 6H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), δ 1.75 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 1.42 (br, 1H) 1.25-1.23 (m, 2H)。

實例 16. 合成 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 113)



製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇

【0558】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，4.0 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)中之經攪拌懸浮液中添加哌啶-4-基甲醇(0.69 g，6.00 mmol)及碳酸銫(3.91 g，12.0 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 15 分鐘，接著添加 PEPPSI iHept Cl (0.19 g，0.20 mmol)，且在 100°C下加熱反應物 5 小時。用冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯(3 x 150 mL)中。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，55% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.80 g)。

【0559】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 535.62 $[M+H]^+$。

製備甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯

【0560】 將(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.80 g，1.49 mmol)於 DCM (24 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0°C。添加 TEA (0.61 mL，4.49 mmol)及 MsCl (0.30 mL，4.49 mmol)，且攪拌反應混合物 2

小時。用冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯(3 x 150 mL)中。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈橙色半固體狀之甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯(0.8 g)。

【0561】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 613.62 $[M+H]^+$。

製備 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【0562】 向甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯(0.8 g，1.30 mmol)及 3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.32 g，5.22 mmol)於 DMSO (16 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(2.27 mL，13.0 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。用冰水(50 mL)稀釋反應混合物且用含 5% MeOH 之 DCM (3 x 70 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；52% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.5 g)。

【0563】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 771.79 $[M+H]^+$。

製備 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【0564】 將 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.5 g，0.64 mmol)於 THF (15 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣。將 20%氫氧化鈀(0.5 g)添加至反應混合物中。將反應物置於氫氣壓力(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，獲得粗產物。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈綠色固體

狀之 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.4 g)。

【0565】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 593.79 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0566】 在 0°C下向 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.67 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之經冷卻溶液中添加 TFA (4.0 mL)。在攪拌下經 2 小時使反應混合物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。用乙醚洗滌粗產物，獲得呈棕色固體狀之 3-(7-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g)。

【0567】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 493.61 $[M+H]^+$。

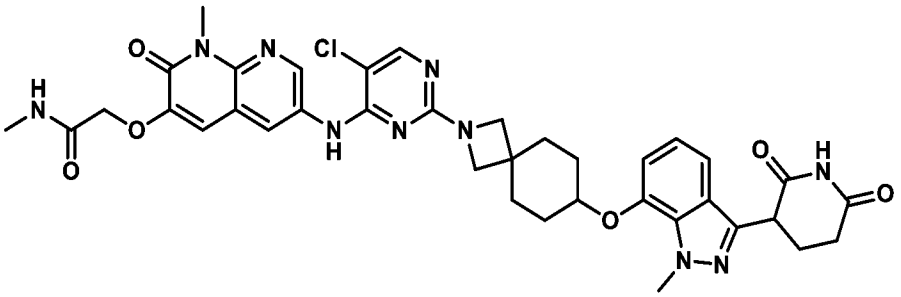
製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0568】 向 3-(7-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.30 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.15 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.42 g，2.43 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.009 g)。

【0569】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 865.58 $[M+H]^+$。

【0570】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 0.00 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.64-2.62 (m, 7H), 2.53 (d, *J* = 1.60 Hz, 4H), 2.31-2.30 (m, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.85 (t, *J* = 11.20 Hz, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.53 (s, 4H), 1.42 (m, 6H)。

實例 17. 合成 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 142)



製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇

【0571】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.00 g，2.00 mmol)及 KOH (0.78 g，13.99 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(5 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 5 分鐘。添加三級丁基 Xphos (0.17 g，0.40 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (0.17 g，0.20 mmol)，且將反應物加熱至 100°C持續 18 小時。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(230-400 目矽膠；11% EtOAc/石油醚作為溶離劑)純化粗產物，得到呈淡綠色半固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇 (0.67 g)。

【0572】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 438.46 $[M+H]^+$。

製備 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0573】 在 0°C下向 7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.50 g，2.07 mmol)及 TEA (0.87 mL ，6.22 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加 MsCl (0.19 mL，2.49 mmol)。在攪拌下經 2 小時使反應物升溫至室溫。用飽和碳酸氫銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物且萃取至 DCM (3 x 30 mL)中。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.66 g)。

【0574】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 320.19 $[M+H]^+$。

製備 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0575】 向 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.66 g，2.07 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇(0.50 g，1.14 mmol)於 DMF (6.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.02 g，6.20 mmol)。在 100°C下加熱反應物 2 小時。用水淬滅反應混合物且萃取至乙酸乙酯中。用鹽水溶液洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，獲得呈淡棕色半固體狀之 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.89 g)。

【0576】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 661.67 $[M+H]^+$。

製備 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0577】 向 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.89 g，1.35 mmol)於 THF (100 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(1.13 g，8.08 mmol)。將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 18 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過

濾。在真空下濃縮濾液，得到呈淡棕色半固體狀之 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.67 g)。

【0578】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 483.36 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0579】 在 0°C下向 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.33 g，0.68 mmol)於 DCM (3.30 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.64 mL)。在攪拌下經 1 小時使反應物升溫至室溫。在真空下濃縮反應混合物且與石油醚(30 mL)共蒸餾，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.55 g (TFA 鹽))。

【0580】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 383.41 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

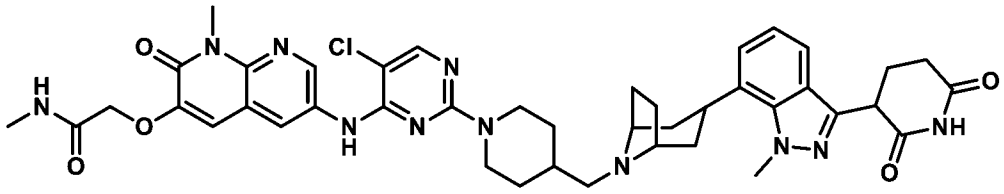
【0581】 將 3-(7-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35 g，0.91 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.19 g，0.46 mmol)、DMSO (3.50 mL)及 DIPEA (2.45 mL)之經攪拌溶液加熱至 100°C持續 18 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺**(0.051 g)**。

【0582】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 755.42 $[M+H]^+$。

【0583】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.82 (d, *J*

= 2.40 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.62 (s, 3H), 4.29-4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.74 (s, 7H), 2.66 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.60-2.61 (m, 2H), 2.29-2.30 (m, 1H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.93 (d, J = 9.60 Hz, 4H), 1.73 (t, *J* = 8.40 Hz, 4H)。

實例 18. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-(((1R,3s,5S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 143)



製備(1s,5r)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯

【0584】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.20 g，2.40 mmol)及(1s,5r)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(0.96 g，2.88 mmol)於 1,4-二噁烷(9.6 mL)及水(2.4 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鈉(0.76 g，7.20 mmol)。將反應物用 N_2 吹掃 10 分鐘，添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.18 g，0.24 mmol)，且在 100℃下攪拌所得反應混合物 16 小時。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用含 10% MeOH 之 DCM (100 mL)洗滌矽藻土。濃縮濾液，獲得粗產物。藉由急驟管柱(SiO_2，230-400，10-20% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(1s,5r)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(1.02 g)。

【0585】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 629.58 $[M+H]^+$。

製備 5-(7-((1s,5r)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-6-(苯甲氧基)吡啶-2-醇

【0586】 在 0°C下向(1s,5r)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.60 mmol)於 DCM (20.0 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4 M HCl 之二噁烷(10.0 mL)。在攪拌下經 16 小時使反應物升溫至室溫。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之 5-(7-((1s,5r)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-6-(苯甲氧基)吡啶-2-醇(0.85 g)。

【0587】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 439.29 $[M+H]^+$。

製備 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0588】 向 5-(7-((1s,5r)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-6-(苯甲氧基)吡啶-2-醇(0.70 g，1.60 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.02 g，4.80 mmol)於 DCM (14.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.10 mL，7.98 mmol)。在 40°C下攪拌反應物 2 小時。冷卻至 0°C後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.67 g，3.19 mmol)，且在攪拌下經 4 小時使反應混合物升溫至室溫。用 NH_4Cl 溶液(30 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (2 x 50 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗物質，得到呈灰白色固體狀之 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.52 g)。

【0589】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 636.48 $[M+H]^+$。

製備 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0590】 向 4-(((1s,5r)-3-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.10 g，1.73 mmol)於 THF (66.0 mL)及乙酸(0.1 mL，1.73 mmol)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (1.65 g，150% w/w)。在室溫下將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且攪拌 16 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌矽藻土。濃縮濾液且乾燥，獲得呈淡黃色半固體狀之 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g)。

【0591】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 550.46 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-((1r,5s)-8-(哌啶-4-基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0592】 在 0℃下向 4-(((1r,5s)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.61 g，1.11 mmol)於 DCM (12.2 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (6.1 mL)。在攪拌下經 3 小時使反應混合物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 10 mL)共蒸餾，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗產物，獲得呈淡黃色膠黏固體狀之 3-(1-甲基-7-((1r,5s)-8-(哌啶-4-基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.51 g (TFA 鹽))。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 450.31 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((1R,3s,5S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

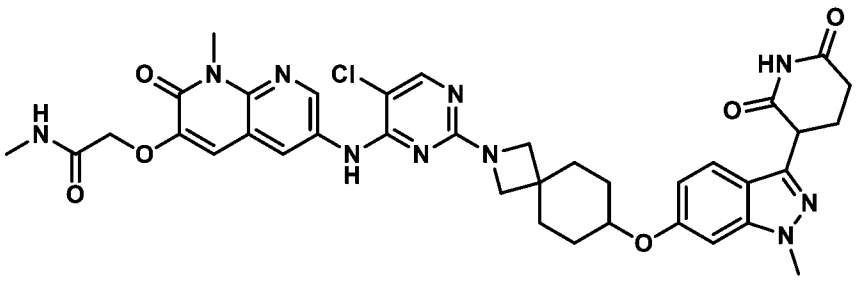
【0593】 向 3-(1-甲基-7-((1r,5s)-8-(哌啶-4-基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g，0.66 mmol)於 DMSO (3.0 mL)及 DIPEA (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-

1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.16 g，0.40 mmol)。在 100℃下攪拌反應物 16 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((1R,3s,5S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.033 g)。

【0594】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 822.53 $[M+H]^+$。

【0595】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 5H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.15 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.48-1.38 (d, *J* = 7.60 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 12.40 Hz, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H)。

實例 19. 合成 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 144)



製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇

【0596】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g，2.00

mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 mL)及水(10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鉀(0.33g，5.99 mmol)。將反應物用氮氣吹掃 15 分鐘，添加三級丁基 XPhos (0.10 g，0.20 mmol)及 Pd_2dba_3 (0.18 g，0.20 mmol)，且在 100°C下攪拌反應物 16 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且萃取至乙酸乙酯(2 x 100 mL)中。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120 目，35%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇(0.7 g)。

【0597】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 438.46 $[M+H]^+$。

製備 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0598】 將 7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.7 g，2.9 mmol)及 TEA (0.83 mL，5.8 mmol)於 DCM (14.0 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0°C。添加甲烷磺醯氯(0.39 g，3.48 mmol)且在攪拌下經 4 小時使反應物升溫至室溫。用水(100 mL)稀釋反應混合物且萃取至 DCM (2 x 100 mL)中。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮以分離粗產物。藉由使用乙醚濕磨純化粗產物，得到呈黃色半固體狀之 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0599】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.72 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

製備 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0600】 在 0°C下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇(0.7 g，1.60 mmol)及 7-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.61 g，1.92 mmol)於 DMF (14.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.56 g，4.80 mmol)。接著在 100°C下攪拌反應物 16 小時。用水(70 mL)稀釋反應混合物且萃

取至乙酸乙酯(150 mL)中。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120 目，20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.8 g)。

【0601】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 661.73 $[M+H]^+$。

製備 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0602】 向 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.7 g，1.06 mmol)於 THF (21 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(1.4 g)。在室溫下將反應物置於氫氣氛圍(20 psi)下且攪拌 4 小時。用 EtOAc (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用 EtOAc (2 x 50 mL)洗滌矽藻土。在減壓下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。用乙醚濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.5 g)。

【0603】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 483.53 $[M+Na]^+$。

製備 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0604】 向 7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.09 mmol)於 DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.5 mL)。在室溫下攪拌 3 小時後，在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。使用乙醚濕磨粗產物，得到 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.4 g (TFA 鹽))。**LC-MS (ESI)**: *m/z* = 383.51 $[M+H]^+$。

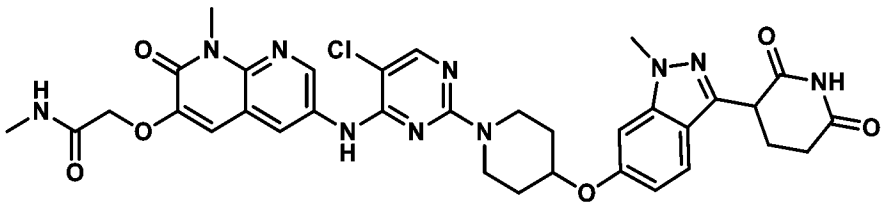
製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0605】 向 3-(6-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA 鹽) (0.2 g，0.41 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.067 g，0.16 mmol)及 DIPEA (0.38 mL，2.0 mmol)。將反應物加熱至 100°C持續 4 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.051 g)。

【0606】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 755.43 $[M+H]^+$。

【0607】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 8.82-8.81 (m, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 6H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 3H)。

實例 20. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 147)



製備 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0608】 將 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(5.5 g，12.6 mmol，1 當量)、4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.06 g，25.1 mmol，2 當量)、2-(三丁基-λ^5-

亞磷烷基)乙腈(3.34 g，13.8 mmol，1.1 當量)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。在 110℃下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，**石油醚/乙酸乙酯 = 20/1** 至 **2/1**)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(16 g)。

【0609】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 8H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 4H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

製備 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0610】 將 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(16 g，25.8 mmol，1 當量)、Pd/C (3 g，25.8 mmol，10%純度，1 當量)、AcOH (1.55 g，25.8 mmol，1.48 mL，1 當量)、$Pd(OH)_2$ (3 g，2.14 mmol，10%純度，8.29e-2 當量)及 EtOH (100 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (50 psi)吹掃 3 次。在 80℃下於 H_2 (50 psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (0.1% TFA 條件)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.8 g)。

【0611】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

製備 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【0612】 在 25°C下將 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.8 g，8.59 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(30 mL)及 DCM (10 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物，得到濾餅。在 25°C下用 MeCN 濕磨濾餅 10 分鐘，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.20 g)。

【0613】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 343.2 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

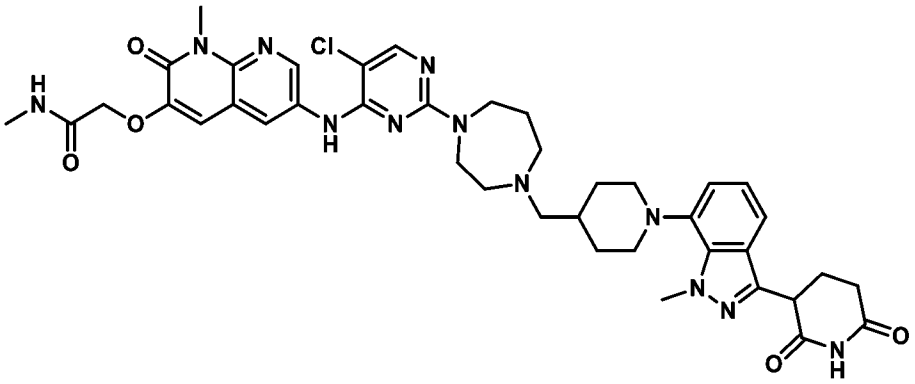
【0614】 用 DIEA (50.5 mg，68.1 μL，4.00 當量，391 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(40.0 mg，1.00 當量，97.7 μmol)及 3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (44.4 mg，1.20 當量，117 μmol)於 DMSO (0.700 mL)中之混合物且升溫至 80°C持續 19 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(28.5 mg)。

【0615】 **UPLC-MS (ESI)**: *m/z* = 715.3 $[M+H]^+$。

【0616】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H),

2.32 (dtd, *J* = 14.3, 9.3, 5.3 Hz, 1H), 2.16 (dq, *J* = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.65 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H)。

實例 21. 合成 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 110)



製備 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0617】 向 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(4.00 g，20.0 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(4.93 g，20.0 mmol)於 DCM (40 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(1.14 mL，20.0 mmol)。攪拌 1 小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.46 g，39.9 mmol)，且在室溫下攪拌反應物 16 小時。用氯化銨溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (2 x 100 mL)萃取。用鹽水溶液洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色膠黏固體狀之 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(5.1 g)。

【0618】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 432.32 $[M+H]^+$。

製備 4-(哌啶-4-基甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0619】 向 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(3.00 g，6.95 mmol)於 THF (120 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (1.50 g)。將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 16 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用 200 mL THF:DCM (1:1)洗滌矽藻土

且濃縮濾液，得到呈棕色膠黏固體狀之 4-(哌啶-4-基甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(1.8 g)。

【0620】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.48-3.39 (m, 4H), 3.08 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 6H), 2.28-2.29 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.12-1.03 (m, 2H)。

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0621】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.50 g，0.99 mmol)及4-(哌啶-4-基甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.89 g，2.99 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.97 g，2.99 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 15 分鐘。添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.048 g，0.05 mmol)，且在 100°C 下攪拌反應物 16 小時。用乙酸乙酯(40 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用 10% MeOH:DCM (250 mL)洗滌矽藻土且濃縮濾液，獲得粗產物。藉由急驟層析(230-400 矽膠；10-15% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.33 g)。

【0622】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 717.71 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0623】 向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.33 g，0.46 mmol)於 THF (32 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.66 g)。將反應物置於氫氣氛圍(80 psi)下且在室溫下攪拌 5 小時。用 THF (60 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌矽藻土且濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 4-((1-(3-

(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.22 g)。

【0624】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 551.68 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0625】 在0℃下向4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.59 g，1.07 mmol)於 DCM (6 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (3.0 mL)。在攪拌下經 3 小時使反應物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (3 x 10 mL)共蒸餾，得到呈棕色固體狀之 3-(7-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g)。

【0626】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 451.29 $[M+H]^+$。

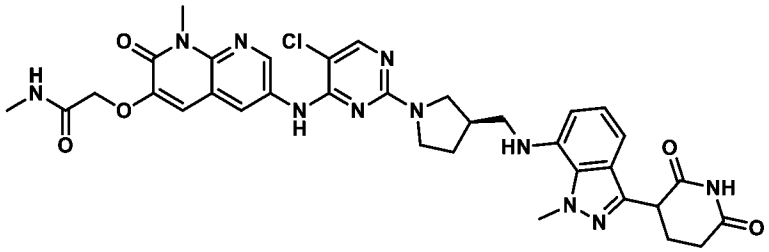
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0627】 向 3-(7-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.12 g，0.27 mmol)於 DMSO (1.2 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.96 mL)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.04 g，0.10 mmol)。接著在 100℃下攪拌反應物 16 小時。使用離心蒸發器移除溶劑，獲得粗產物。經由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.023 g)。

【0628】 **LC-MS (ESI)**: *m/z* = 811.54 $[M+H]^+$。

【0629】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.39 (br s, 3H), 7.96 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.73 (s, 8H), 3.18 (s, 2H), 2.71-2.58 (m, 10H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.57 (s, 1H), 1.36-1.21 (m, 3H)。

實例 22：2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 122a)



製備(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0630】 向(R)-3-(胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，3.51 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，2.11 mmol)於 1,4-二噁烷(14.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鈉(1.0 g，10.5 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃 15 分鐘，繼而添加 *Pd-PEPPSI-iHeptCl* (0.17 g，0.17 mmol)。攪拌所得反應混合物且在 100°C下加熱 3 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾且用 EtOAc (15 mL)洗滌。收集濾液且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目；30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，獲得呈灰白色固體狀之(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g)。

【0631】 **LC-MS (ESI)**: 620.71 $[M+H]^+$

製備(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯

啶-1-甲酸三級丁酯

【0632】 在室溫下將(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，0.81 mmol)於 THF (15 mL)及乙酸乙酯(15 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氮氣脫氣 5 分鐘。接著添加 10% Pd/C (0.51 g，4.84 mmol)，且在氫氣氛圍(80 psi)壓力下攪拌所得反應混合物 16 小時。完成後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由用正戊烷(2.0 ml)濕磨進行純化，得到呈棕色膠狀之(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g)。

【0633】 **LC-MS (ESI):** m/z = 464.50 $[M+Na]^+$

製備 3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽

【0634】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.68 mmol)於 1,4-二噁烷(3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4M HCl 之 1,4-二噁烷(3.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。完成後，在減壓下蒸發反應混合物，得到粗產物，將其藉由用正戊烷(10 ml)濕磨進行純化，得到呈棕色膠狀之 3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.2 g)。

【0635】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 342.44 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

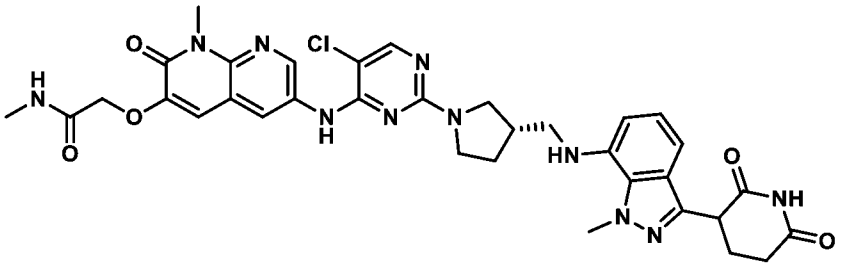
【0636】 在室溫下於 N_2 氛圍下向 3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.2 g，0.53 mmol)於 DMSO (4.0 mL)中之經

攪拌溶液中添加 DIPEA (0.46 mL，2.65 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.21 mmol)。接著攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 3 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.009 g)。

【0637】 **LC-MS (ESI):** m/z = 714.18 $[M+H]^+$

【0638】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 10.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.21 (s,1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.27-4.24 (m, 4H), 3.71 (br s, 5H), 3.58 (s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.72-2.58 (m, 6H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 1H)

實例 23：2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 122b)



製備(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0639】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70 g，1.40 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.44 g，2.24 mmol)、碳酸銫(1.36

g，4.19 mmol)於 1,4-二噁烷(14.0 mL)中之經攪拌懸浮液用氬氣吹掃 15 分鐘。接著添加 Pd PEPPSI-iHept-Cl (0.06 g，0.007 mmol)，且攪拌反應混合物且在 100°C 下加熱 3 小時。用水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(25%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【0640】 **LC-MS (ESI):** m/z = 620.72 $[M+H]^+$

製備(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0641】 向(S)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.97 mmol)於乙酸乙酯(36.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 10% Pd/C (0.60 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(15 psi)下攪拌反應混合物 24 小時。接著經矽藻土床使用 50% THF-DCM (700 mL)過濾反應混合物。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈棕色固體狀之(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0642】 **LC-MS (ESI):** m/z = 464.50 $[M+Na]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0643】 向(3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.13 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4.0 M HCl 之二噁烷(5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-7-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl 鹽) (0.18 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0644】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 342.40 $[M+H]^+$。

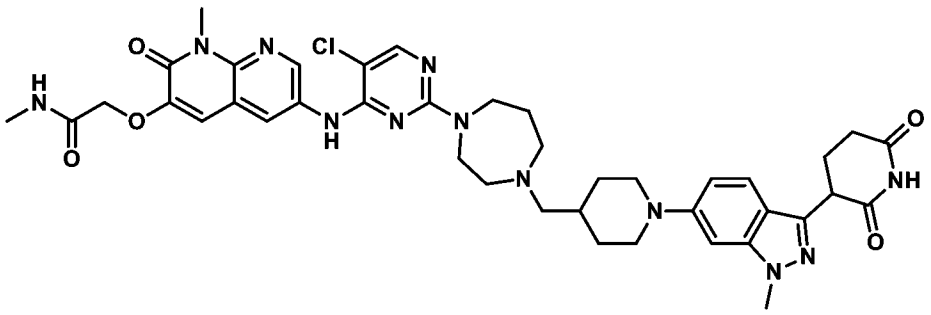
製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0645】 向 3-(1-甲基-7-((((R)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.39 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.16 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.34 mL，1.98 mmol)。攪拌反應混合物且加熱至 100°C持續 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.029 g)。

【0646】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.96-8.89 (m, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.24-4.20 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.29-2.28 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H)。

【0647】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 714.34 $[M+H]^+$

實例 24：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 111)



製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇

【0648】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(1.5 g，2.99 mmol)及哌啶-4-基甲醇(1.38 g，1.99 mmol)於二噁烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(2.92 g，8.97 mmol)。將反應混合物脫氣 15 分鐘。此後，添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g，0.14 mmol)，且在 80°C下攪拌混合物 16 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈綠色半固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(1.5 g)。

【0649】 **LC-MS (ESI):** m/z = 535.57 $[M+H]^+$

製備甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯

【0650】 在 0°C下向(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(1.5 g，2.8 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.56 mL，11.23 mmol)及甲烷磺醯氯(0.26 mL，3.36 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應混合物且用 EtOAc (3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色半固體狀之甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯(1.50 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0651】 **LC-MS (ESI):** m/z = 613.62 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲

基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0652】 向甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯(1.50 g，2.45 mmol)及 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.39 g，7.35 mmol)於 DMSO (15 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(4.2 mL，24.5 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 2 小時。完成後，將冷水添加至反應混合物中，且攪拌所得混合物 5 分鐘。在真空下過濾所得固體沈澱物且藉由急驟管柱(SiO_2，100-200，10% MeOH/DCM)進行純化，得到 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.8 g)。

【0653】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.83 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯

【0654】 向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.8 g，1.11 mmol)於 THF (16 mL)及乙酸(0.4 mL)中之溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(50%水分，濕的) (1.25 g，8.9 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 DCM 稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 30% THF 之 DCM 洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，得到呈淺黃色膠黏狀之粗物質 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.49 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0655】 **LC-MS (ESI):**m/z = 539.41 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0656】 向 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)

甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(0.49 g，0.91 mmol)於 DCM (9.8 mL)中之溶液中添加 TFA (4.9 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。接著濃縮反應混合物且用乙醚濕磨，得到呈 TFA 鹽形式之 3-(6-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0657】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.35 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

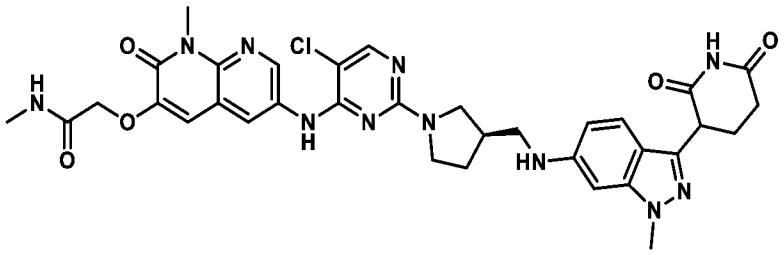
【0658】 向 3-(6-(4-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.54 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.218)於 DMSO (2 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.94 mL，5.42 mmol)。將混合物加熱至 100℃持續 6 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且過濾由此形成之固體且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.028 g)。

【0659】 **LC-MS (ESI):** m/z = 811.47 $[M+H]^+$。

【0660】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.42-4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.60 (br, 9H), 2.68-2.56 (m, 10H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 5H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.23-1.20(s, 2H)。

實例 25：2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-

基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 123a)



製備(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0661】 向(R)-3-(胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，2.4 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.87 g，1.7 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.33 g，2.99 mmol)。將反應混合物在 N_2 下脫氣 10 分鐘。接著添加 t-BrettPhos-Pd-G3 (0.10 g，0.12 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時。完成後，經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在減壓下濃縮經合併之有機層且藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120目，15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0662】 **LC-MS (ESI):** m/z = 620.66 $[M+H]^+$。

製備(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0663】 將(R)-3-(((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.7g，1.13mmol)於 THF (20 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣 5 分鐘。接著添加 20%氫氧化鈀/碳(0.7 g，100% w/w)，且在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌所得反應混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。收集濾液，在減壓下濃縮，且藉由用乙醚濕磨進行純化，得到(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)

吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g)。

【0664】 **LC-MS (ESI):** m/z = 464.64 $[M+23]^+$

製備 3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0665】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向(3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g，1.01 mmol)於 DCM (4.5 mL)中之經攪拌溶液中添加含 HCl 之二噁烷(4 M，2.25 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM 共蒸餾。藉由用正戊烷濕磨純化粗產物，得到 3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g)。

【0666】 **LC-MS (ESI):** m/z = 342.44 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

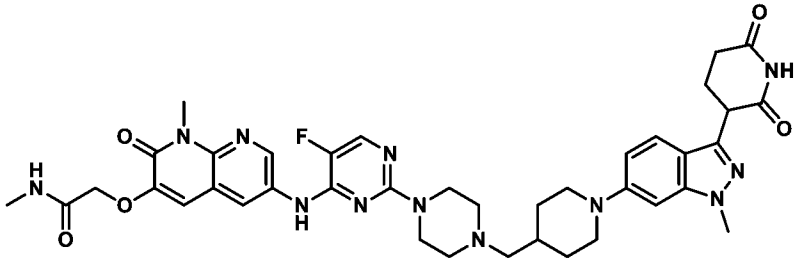
【0667】 向 3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.1 g，0.26 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.23 mL，1.3 mmol)。在室溫下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 5 分鐘。接著添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.04g，0.1 mmol)，且攪拌所得反應混合物且加熱至 100°C持續 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(12 mg)。

【0668】 **LC-MS (ESI):** m/z = 714.46 $[M+H]^+$

【0669】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.81 (s,1H), 8.98 (s,1H), 8.83 (s,1H),

8.43 (br, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s,1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.07-6.06 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 7H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.65-2.64 (m, 6H), 2.23-2.24 (m,1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)。

實例 26：2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 134)



製備 2-((6-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0670】 向 2-((6-胺基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.50 g ，1.90 mmol)及 2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.70 g ，4.19 mmol)於 DMSO (10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.79 mL，5.71 mmol)。在 50°C下攪拌所得反應混合物 5 小時。用水(10.0 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20.0 mL)萃取。用鹽水(20.0 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱層析 100-200 矽膠(在 5% MeOH/DCM 中溶離產物)進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.34 g)。

【0671】 **LC-MS (ESI):** m/z = 393.11 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)

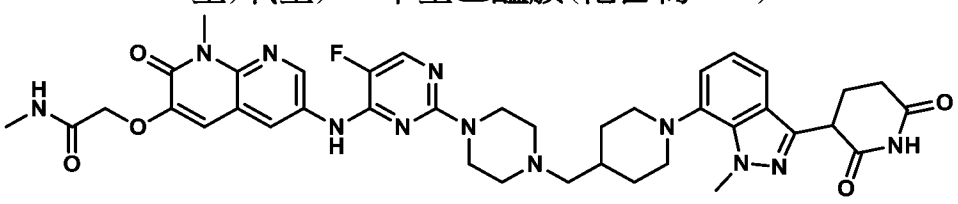
甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0672】 在室溫下向 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.15 g，0.32 mmol)及 2-((6-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.05 g，0.13 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.28 ml，1.62 mmol)。接著在 100°C下攪拌反應混合物 4 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈粉紅色固體狀之 2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(12 mg)。

【0673】 **LC-MS (ESI):** m/z = 781.55 $[M+H]^+$。

【0674】 **^{1}H NMR:** 400 MHz, DMSO: δ 10.84 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.23-4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (bs, 4H), 2.76-2.60 (m, 7H), 2.42 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 2H)。

實例 27：2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 135)



製備 2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)

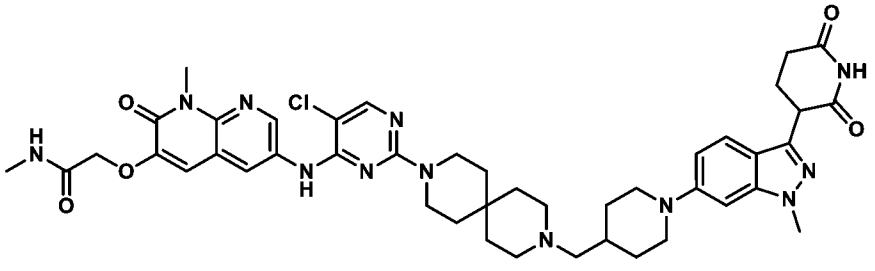
甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0675】 在室溫下向 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.32 mmol)及 2-((6-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.05 g，0.13 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.28 ml，1.62 mmol)。在 100℃下攪拌所得混合物 4 小時。完成後，在減壓下濃縮所得反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈粉紅色固體狀之 2-((6-((2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(23 mg)。

【0676】 **LC-MS (ESI):** m/z = 781.60 $[M+H]^+$。

【0677】 **^{1}HNMR:** 400 MHz, DMSO: δ 10.84 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39-8.38 (m, 3H), 8.07 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.23-4.24 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 3H), 3.63 (s, 4H), 2.62-2.61 (m, 6H), 2.42 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 2H)。

實例 28：2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 112)



製備 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲

基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【0678】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，2.0 mmol)及 9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.40 g，4.0 mmol，例如，使用例如國際申請公開案第 WO2022228547 號中公開之方法製備)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.95 g，6.0 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 10 分鐘。添加 RuPhos (0.09 g，0.20 mmol)及 RuPhos-PdG3 (0.08 g，0.10 mmol)，且將反應物脫氣 5 分鐘。在 80°C下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，得到粗產物。藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【0679】 **LC-MS (ESI):** m/z = 771.83 $[M+H]^+$。

製備 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【0680】 在室溫下向 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.7 g，0.90 mmol)於 THF (28 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.7 g)。將反應物置於氫氣壓力(60 Psi)下且在室溫下攪拌 8 小時。經矽藻土床過濾反應混合物。用乙酸乙酯洗滌矽藻土且在減壓下濃縮，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈棕色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【0681】 **LC-MS (ESI):** m/z = 593.67 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0682】 將 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.6 g，1.01 mmol)於 DCM (12 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0℃。添加 TFA (6 mL)，且在攪拌下經 3 小時使反應混合物升溫至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。用乙醚(20 mL)濕磨粗產物，得到呈棕色固體狀之 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.44 g)。

【0683】 **LC-MS (ESI):** m/z = 493.37 $[M+H]^+$。

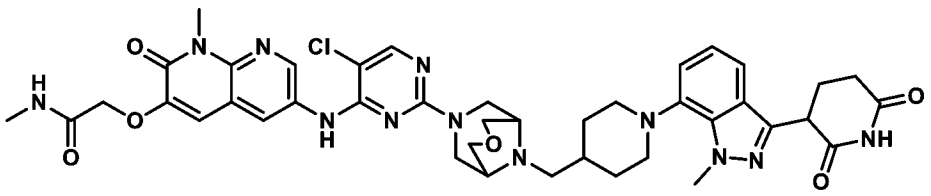
製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0684】 向 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22 g，0.44 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.17 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.8 mL，3.57 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 4 小時。移除溶劑，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(50 mg)。

【0685】 **^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d6**: δ 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.621 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.80-2.70 (m, 7H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

【0686】 **LC-MS (ESI):** m/z = 865.44 $[M+H]^+$

實例 29：2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 117)



製備 9-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0687】 向 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.0 g，4.38 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.97 g，3.94 mmol)於 DCM (20.0 mL，20 V)中之溶液中添加乙酸(0.25 mL，4.38 mmol)。攪拌反應混合物 1 小時。接著在 0°C下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.85 g，8.76 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物 16 小時。接著用 NH_4Cl (30 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (2 x 40 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色半固體狀之 9-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.35 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0688】 **LC-MS (ESI):** m/z = 460.60 $[M+H]^+$

製備 9-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0689】 向 9-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.30 g，2.82 mmol)於 THF (78.0 mL，60 V)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.65 g，50% W/W)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 5 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾且用 200

mL THF:DCM (1:1)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈黑色半固體狀之 9-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.97 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0690】 **LC-MS (ESI):** m/z = 326.24 $[M+H]^+$

製備 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0691】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，2.00 mmol)及 9-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.97 g，3.00 mmol)於 1,4-二噁烷(706.0 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.95 g，6.00 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 15 分鐘。接著添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.10 g，0.10 mmol)，且將反應混合物再次吹掃 2 分鐘。在 100°C下攪拌所得反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，經矽藻土床過濾，且用含 10% MeOH 之 DCM (100 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由急驟層析(230-400 矽膠；35%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之產物 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.48 g)。

【0692】 **LC-MS (ESI):** m/z = 745.87 $[M+H]^+$

製備 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0693】 向 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.48 g，0.64 mmol)於 THF (24 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.50 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。接著用 THF (40 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，100 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，

獲得呈黑色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0694】 **LC-MS (ESI):** m/z = 567.68 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0695】 在0°C下向9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.50 g，0.88 mmol)於 DCM (10.0 mL)中之溶液中添加 TFA (2.5 mL)且在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM (2 x 10 mL)共蒸餾，且用乙醚(2 x 15 mL)濕磨，得到呈淡黃色半固體狀之 3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35 g)。

【0696】 **LC-MS (ESI):** m/z = 467.32 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

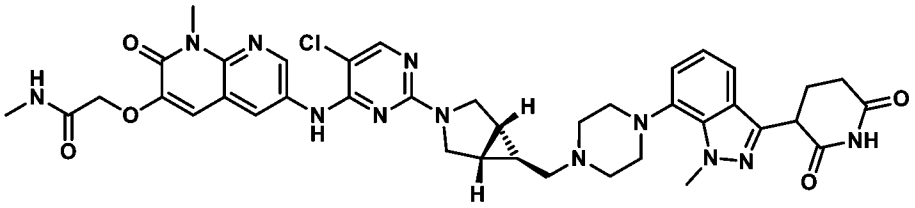
【0697】 向 3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.18 g，0.38 mmol)於 DMSO (1.8 mL，10 V)中之溶液中添加 DIPEA (1.8 mL)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.063 g，0.15 mmol)且在 100°C下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.044 g)。

【0698】 **^{1}H NMR**, 400 MHz, DMSO-d6: δ 10.89 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.35-7.35 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35-4.24 (m, 5H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 7H), 3.40 (d, *J* = 12.40 Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 10H), 2.60-2.32 (m, 3H), 1.91 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.45-1.33 (m, 2H)。

【0699】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.59 $[M+H]^+$

實例 30：2-((6-((5-氯-2-((1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

(化合物 136a)



製備(1R,5S,6s)-6-((4-((苯甲氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0700】 向(1R,5S,6r)-6-甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(2.0 g，9.46 mmol)及哌嗪-1-甲酸苯甲酯(2.08 g，9.44 mmol)於 DCE (40 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.54 mL，9.32 mmol)。攪拌反應混合物 1 小時。接著向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.01 g，18.92 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。用氯化銨溶液(70 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (2 x 80 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色黏稠化合物之(1R,5S,6s)-6-((4-((苯甲氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(3.5 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟

中。

【0701】 **^{1}H NMR,** 400 MHz, $CDCl_3$: δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.62-3.51 (m, 7H), 3.33 (t, *J* = 9.60 Hz, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.31 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 2H)。

【0702】 **LC-MS (ESI):** m/z = 416.32 $[M+H]^+$。

製備(1R,5S,6s)-6-(哌嗪-1-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0703】 向(1R,5S,6s)-6-((4-((苯甲氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(3.50 g，6.76 mmol)於 THF (105.0 mL，30 V)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/C (1.75 g，50% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈淡黃色膠黏化合物之(1R,5S,6s)-6-(哌嗪-1-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(2.10 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0704】 **^{1}H NMR**, 400 MHz, DMSO-d6: δ 3.40-3.34 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 4.80 Hz, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.20 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.37-1.34 (m, 12H), 0.54-0.46 (m, 1H)。

製備(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0705】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70 g，1.39 mmol)及(1R,5S,6s)-6-(哌嗪-1-基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(1.18 g，4.19 mmol)於 1,4-二噁烷(14.0 mL，20 V)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.36 g，4.19 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 15 分鐘。接著將混合物中添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.068 g，0.07 mmol)，且在 100°C下攪拌所得混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 MeOH:DCM (10%，

250 mL)洗滌。濃縮濾液，在真空下乾燥且藉由急驟層析(230-400 矽膠；30-35% 乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色黏稠化合物之(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(0.51 g)。

【0706】 **LC-MS (ESI):** m/z = 701.79 $[M+H]^+$

製備(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0707】 向(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(0.51 g，0.72 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.51 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 5 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾且用 THF:DCM (1:1，150 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(0.41 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0708】 **LC-MS (ESI):** m/z = 523.67 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0709】 在 0°C下向(1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(0.41 g，0.78 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之溶液中添加 TFA (2.1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM (3 x 10 mL)共蒸餾，且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.51 g)，其未經進一步純化即用於下一

步驟中。

【0710】 **LC-MS (ESI):** m/z = 423.28 $[M+H]^+$。

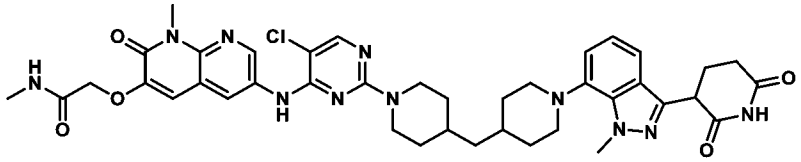
製備 2-((6-((5-氯-2-((1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0711】 向 3-(7-(4-(((1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g，0.59 mmol)於 DMSO (2.5 mL)及 DIPEA (2.0 mL)中之溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.22 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((1R,5S,6s)-6-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.086 g)。

【0712】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.60, 7.00 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.73 (s, 5H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 8H), 2.66-2.60 (m, 5H), 2.35-2.12 (m, 4H), 1.55 (s, 2H), 0.69 (br s, 1H)。

【0713】 **LC-MS (ESI):** m/z = 795.58 $[M+H]^+$。

實例 31：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 139)



製備 4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0714】 在 25°C下向 4-亞甲基哌啶-l-甲酸三級丁酯(2.0 g，10.14 mmol)之溶液中添加 9-BBN (10 mL)。在 80°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 1 小時。冷卻後，添加 4-溴吡啶(1.6 g，10.14 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.44 g，0.61 mmol)、K_2CO_3 (4.2 g，30.42 mmol)、DMF (16 mL)及 H_2O (1.6 mL)。將所得混合物加熱至 60°C持續 12 小時。冷卻後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。用鹽水(2 x 100 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由矽膠管柱層析(0 至 40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色油狀之 4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g)。

【0715】 **LC-MS (ESI):** m/z = 277.38 $[M+H]^+$。

製備 4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0716】 在 25°C下向 4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，6.16 mmol)於 THF (35 mL)及 HOAc (0.2 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (850 mg，50% w/w)。接著在 60°C下於 H_2 (100 psi)下攪拌混合物 24 小時。冷卻後，過濾反應物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之 4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.80 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0717】 **LC-MS (ESI):** m/z = 283.38 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0718】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.35 g，0.7 mmol)及 4-(哌啶-3-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，2.1 mmol)於 1,4-二噁烷(7.0 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.68 g，2.1 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 10 分鐘，繼而添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.04 g，0.04 mmol)。在 80°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，得到粗

產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400 目，40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.28 g)。

【0719】 **LC-MS (ESI):** m/z = 702.81 $[M+H]^+$

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0720】 在室溫下向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.28 g，0.40 mmol)於 THF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.28 g)。在室溫下於 H_2 氛圍(60psi)下攪拌反應物 8 小時。接著經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌，且在減壓下濃縮。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈棕色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.21 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0721】 **LC-MS (ESI):** m/z = 524.70 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0722】 在 0°C下向 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.21 g，0.4 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 mL)。接著在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其用乙醚濕磨(3 次)且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.016 g)。

【0723】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 424.52 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)

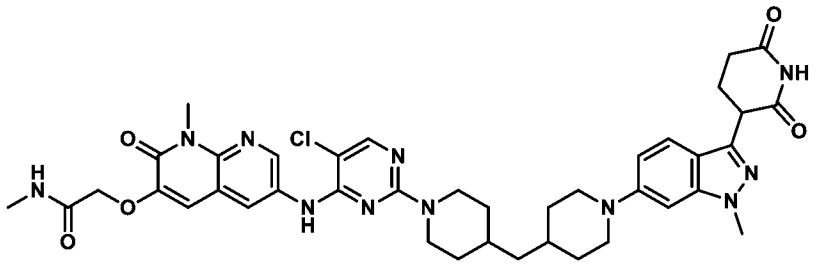
氧基)-N-甲基乙醯胺

【0724】　向 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.35 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.14 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL，2.8 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.035 g)。

【0725】　**^{1}HNMR 400 MHz, DMSO-d6:** δ 10.87 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.21-3.22 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 7H), 2.17-2.18 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 4H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.23 (br s, 2H), 1.03-1.05 (m, 2H)。

【0726】　**LC-MS (ESI):** m/z = 794.47 $[M+H]^+$

實例 32：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 140)



製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0727】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.50 g，1.0 mmol)及 4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.85 g，3.0 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.98 g，3.0 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 10 分鐘 繼而添加 RuPhos (0.05 g 0.10 mmol)及 RuPhos-PdG3 (0.04g 0.05 mmol)。在 80°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g)。

【0728】 **LC-MS (ESI):** m/z = 702.81 $[M+H]^+$

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0729】 在室溫下向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g，0.64 mmol)於 THF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.45 g)。在室溫下於 H_2 (60 psi)氛圍下攪拌反應物 8 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌，且在減壓下濃縮。用正戊烷洗滌粗產物且乾燥，得到呈棕色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g)。

【0730】 **LC-MS (ESI):** m/z = 524.65 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0731】 向冷卻至 0°C之 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.57 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (3.0 mL)。接著在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其用乙醚濕磨(3 次)且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二

酮(0.25 g)。

【0732】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 424.52 $[M+H]^+$。

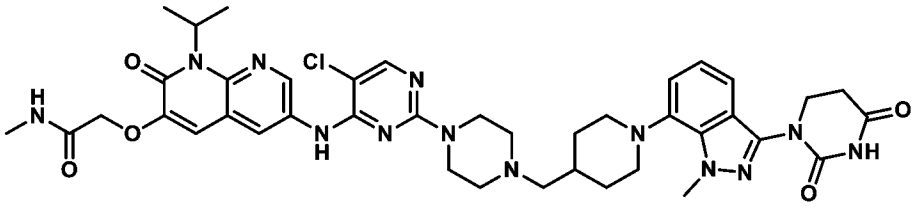
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0733】 向 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.35 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.14 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL，2.8 mmol)。接著在 100°C下攪拌反應混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.043 g)。**^{1}HNMR 400 MHz, DMSO-d6:** 10.84 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 1.60, 9.00 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 4.23-4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.75 (m, 5H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.64-2.65 (m, 6H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 6H), δ 1.17-1.19 (m, 4H), 1.02-1.04 (m, 2H)。

【0734】 **LC-MS (ESI):** m/z = 794.47 $[M+H]^+$

實例 33：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

(化合物 109)



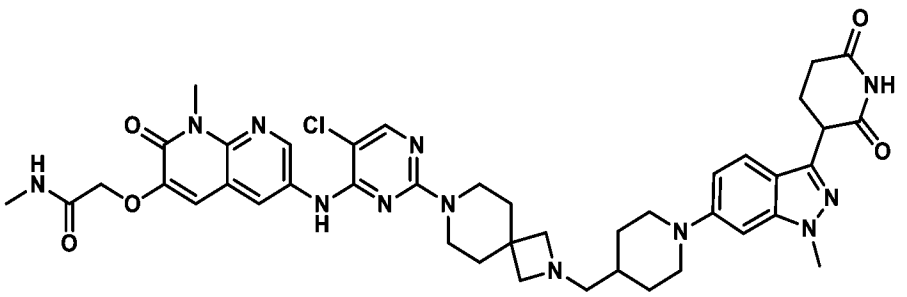
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0735】 向 1-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.30 g，0.70 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.35 mmol)於 DMSO (1.80 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (1.80 mL)。接著攪拌反應混合物且加熱至 100°C持續 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.057 g)。

【0736】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.8-3.86 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.75-2.74 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.80 Hz, 5H), 2.41 (s, 4H), 2.25 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.20 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.40-1.37 (m, 3H)。

【0737】 **LC-MS (ESI):** m/z = 826.52 $[M+H]^+$。

實例 34：2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 121)



製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇

【0738】 向哌啶-4-基甲醇(0.5 g，4.34 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.8 g，1.73 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(4.2 g，13.0 mmol)。將反應混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。接著添加 Pd-PEPPSI-iHept-Cl (0.20 g，0.20 mmol)，且在 100°C下攪拌所得反應混合物 3 小時。完成後，經矽藻土床過濾反應混合物且用 EtOAc (10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(60-120，25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(0.6 g)。

【0739】 **LC-MS (ESI):** m/z = 535.64 $[M+H]^+$

製備甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯

【0740】 在 0°C下向(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(0.8 g，1.49 mmol)及 Et_3N (0.64 mL，4.49 mmol)於 DCM (16 mL)中之經攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(0.10 mL，1.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。接著經矽藻土床過濾反應混合物且在真空下濃縮，得到粗產物，將其用正戊烷(10 mL)洗滌且乾燥，得到甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯(0.6 g)。

【0741】 **LC-MS (ESI):** 613.66 $[M+H]^+$。

製備 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲

基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0742】 向甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯(0.7 g，1.14 mmol)及 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.31 g，1.37 mmol)於 MeCN (14 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鈉(0.24 g，2.28 mmol)及碘化鉀(0.03 g，0.19 mmol)。在 100°C下攪拌所得反應混合物 16 小時。反應完成後，自反應混合物中蒸發溶劑，且用水(10 mL)稀釋所得殘餘物且用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。合併萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120，2%甲醇/DCM)進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.6 g)。

【0743】 **LC-MS (ESI):** m/z = 743.86 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0744】 將 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.6 g，0.80 mmol)於 THF (18 mL)、AcOH (0.06 mL)之混合物中之經攪拌溶液用氮氣脫氣 5 分鐘。接著添加 20%氫氧化鈀/碳(0.71 g，16.16 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(15 Psi)下攪拌反應混合物 16 小時。完成後，用乙酸乙酯(35 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。收集濾液且在減壓下濃縮，獲得粗產物，將其藉由用乙醚(12 mL)濕磨進行純化，得到 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.4 g)。

【0745】 **LC-MS (ESI):** m/z = 565.70 $[M+H]^+$

製備 3-(6-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0746】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.4 g，0.7 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物 3 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (10 ml)共蒸餾，得到粗產物，將其藉由用乙醚(10 ml)濕磨進行純化，得到呈灰白色固體狀之 3-(6-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.2 g)。

【0747】 **LC-MS (ESI):** m/z = 465.33 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0748】 向 3-(6-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.2 g，0.43 mmol)及(2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.17 mmol)於 DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.38 mL，2.19 mmol)。接著在 100°C下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.045 g)。

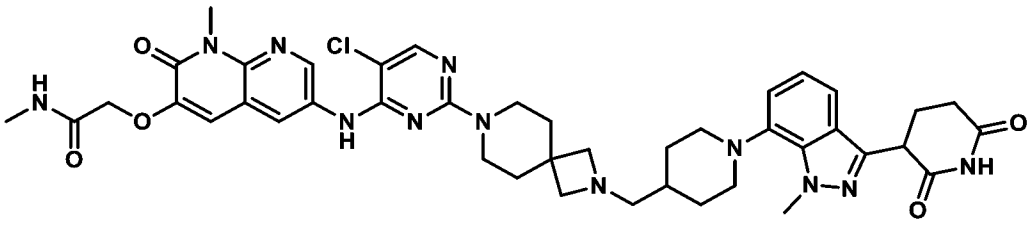
【0749】 **LC-MS (ESI):** m/z = 837.50 $[M+H]^+$

【0750】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.82 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 27.60 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.80 Hz, 4H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 2H),

3.67 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.60-2.59 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H),1.74-1.72 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 3H)。

實例 35：2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

(化合物 120)



製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇

【0751】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.5 g，4.99 mmol)、哌啶-4-基甲醇(1.72 g，14.98 mmol)及碳酸銫(5.69 g，17.48 mmol)於 1,4-二噁烷(50.0 mL)中之溶液用氬氣脫氣 10 分鐘。接著將 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.24 g，0.24 mmol)添加至反應混合物中。攪拌所得混合物且在 100°C下加熱 18 小時。接著用 DCM (300 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且在真空下濃縮所收集之濾液，獲得殘餘物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400 目，90%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.51 g)。

【0752】 **LC-MS (ESI):** m/z = 535.60 $[M+H]^+$。

製備甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯

【0753】 向(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.20 g，0.37 mmol)及三乙胺(0.09 g，0.93 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之溶

液中添加甲烷磺醯氯(0.05 g，0.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中且用 DCM (2 x 20mL)萃取。合併經分離之有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，獲得殘餘物，將其用正戊烷(5 mL)濕磨且在真空下乾燥，得到呈淡棕色固體狀之甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯(0.20 g)。

【0754】 **LC-MS (ESI):** m/z = 613.66 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0755】 向甲烷磺酸(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲酯(0.21 g，0.34 mmol)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.11 g，0.51 mmol)及碳酸鈉(0.14 g，1.36 mmol)於 MeCN (4.2 mL)中之溶液中添加碘化鉀(0.05 g，0.03 mmol)。在 90°C下攪拌反應混合物 16 小時。用水(15 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經分離之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目；5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑)進行純化，得到呈黃色半固體狀之 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.20 g)。

【0756】 **LC-MS (ESI):** m/z = 743.83 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯

【0757】 向 2-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.200g，0.27 mmol)及 AcOH (0.2 mL)於 THF (6.0 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.200 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(15 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF (30 mL)稀釋反

應混合物，經矽藻土床過濾，且用過量 THF:DCM (1:1，150 mL)洗滌。濃縮所收集之濾液且在真空下乾燥，得到呈棕色半固體狀之 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.13 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0758】 **LC-MS (ESI):** m/z = 565.65 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0759】 在 0°C下向 2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(0.13 g，0.23 mmol)於 DCM (2.6 mL)中之溶液中添加 TFA (1.3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 10 mL)共蒸餾，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(7-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.13 g)。

【0760】 **LC-MS (ESI):** m/z = 465.55 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

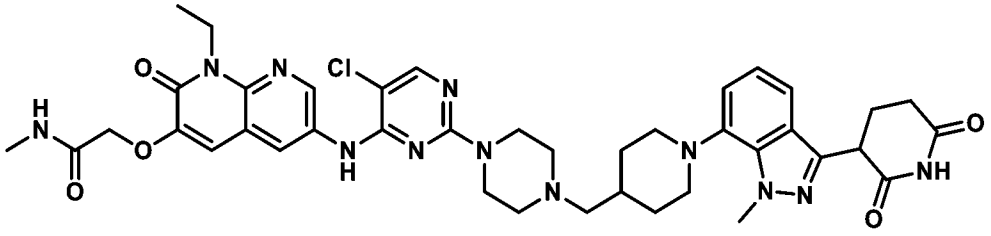
【0761】 向 3-(7-(4-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.14 g，0.30 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.02 g，0.06 mmol)於 DMSO (2.8 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.4 mL)。在 100°C下加熱反應混合物 6 小時。在減壓下濃縮反應物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(2-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基

-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.007 g)。

【0762】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.35-7.35 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.22-3.21 (m, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.68 (d, *J* = 4.80 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 3H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.39-1.34 (m, 4H)。

【0763】 **LC-MS (ESI):** m/z = 837.50 $[M+H]^+$。

實例 36：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 145)



製備 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0764】 向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，6.13 mmol)及 K_2CO_3 (1.27 g，9.19 mmol)於 DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加乙基碘(1.43 g，9.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。用冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物，且藉由過濾收集沈澱之固體且在真空下乾燥，獲得粗產物，將其用正戊烷(30 mL)濕磨，得到呈淡棕色半固體狀之 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.90 g)。

【0765】 **LC-MS (ESI):** m/z = 192.11 $[M+H]^+$。

製備 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0766】 向 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g，5.23 mmol)於丙酮(7 mL)中之溶液中添加含 CrO_3 (6.80 g，68.03 mmol)之乙酸(32 mL)及 H_2O (10 mL)。

在 0°C下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物傾倒至水(80 mL)中且用 DCM (2 x 60 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，獲得粗產物，將其用正戊烷(30 mL)濕磨，得到呈淡棕色半固體狀之 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(3.50 g)。

【0767】 **LC-MS (ESI):** m/z = 240.02 ([M+H] + 18 $^{+}$)

製備 1-乙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0768】 在 0°C下向 1-乙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(3.0 g，13.57 mmol)及三乙胺(3.9 mL，28.50 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加 $TMSCH_2N_2$ (2.0 M，於 DEE 中) (17 mL，33.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。將反應混合物傾倒至水(1000 mL)中且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，獲得粗產物，將其用乙醚(300 mL)濕磨且乾燥，得到呈棕色固體狀之 1-乙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.0 g)。

【0769】 **LC-MS (ESI):** m/z = 250.20 $[M+H]^+$。

製備 1-乙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0770】 在 0°C下向 1-乙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.6 g，2.41 mmol)於 DCM (12 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含 BBr_3 之 DCM (1 M，4.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C下用甲醇(50 mL)淬滅反應混合物，攪拌 30 分鐘，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其與甲醇(2 x 50 mL)及甲苯(50 mL)共蒸餾，得到呈棕色固體狀之 1-乙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.45 g)。

【0771】 **LC-MS (ESI):** m/z = 236.27 $[M+H]^+$。

製備 2-((1-乙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0772】 在 0°C下向 1-乙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.25 g，1.06

mmol)於 DMF (2.5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(0.70 g，2.13 mmol)及 2-溴-N-甲基乙醯胺(0.16 g，1.06 mmol)。攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C下用水(50 mL)淬滅反應混合物，且在真空下過濾沈澱之固體，得到粗產物，將其用石油醚(50 mL)濕磨且在真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之 2-((1-乙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.17 g)。

【0773】 **LC-MS (ESI):** m/z = 307.28 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-胺基-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0774】 向 2-((1-乙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.49 mmol)於甲醇(1.5 mL)及水(1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加氯化銨(0.26 g，4.90 mmol)及鐵粉(0.26 g，4.90 mmol)。在 65°C下攪拌反應混合物 3 小時。用 DCM (30 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且用過量含 MeOH 之 DCM (15%，100 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得殘餘物，將其用含 MeOH 之 DCM (10%，100 mL)稀釋且用水(3 x 30 mL)洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥經分離之有機層，過濾，且在真空下乾燥，得到呈淡綠色固體狀之 2-((6-胺基-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.12 g)。

【0775】 **LC-MS (ESI):** m/z = 277.25 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0776】 向 2-((6-胺基-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.14 g，0.51 mmol)及 DIPEA (0.70 mL，4.06 mmol)於 DMSO (2.8 mL)中之經攪拌溶液中添加 2,4,5-三氯嘧啶(0.1 g，0.51 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。用冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體且在減壓下乾燥，得到粗產物，將其用 DEE (50 mL)濕磨，過濾，且在真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-

3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.14 g)。

【0777】 **LC-MS (ESI):** m/z = 423.30 $[M+H]^+$。

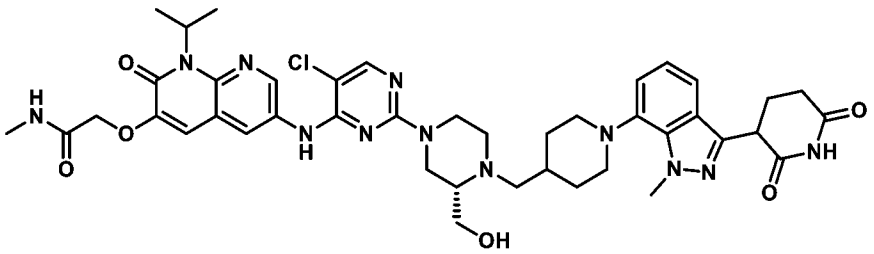
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0778】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.25 g，0.59 mmol)、3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.50 g，1.18 mmol)於 DMSO (2.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.06 L，11.81 mmol)。攪拌反應混合物且在 120°C 下加熱 20 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g)。

【0779】 **^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.86 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.40, 6.40 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.65 (br s, 4H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.62-2.61 (m, 4H), 2.40 (br s, 4H), 2.32-2.32 (m, 4H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.37-1.36 (m, 4H)。

【0780】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 811.51 $[M+H]^+$。

實例 37：2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 146a)



製備(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0781】 在 0°C下向(S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，9.25 mmol)及4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.74 g，11.10 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加乙酸(0.55 g，9.25 mmol)且攪拌 2 小時。接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (3.92 g，18.50)，且在室溫下再攪拌反應混合物 16 小時。用冰冷水(100 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (3 x 100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，230-400，25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈無色液體狀之(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g)。

【0782】 **LC-MS (ESI):** m/z = 448.54 $[M+H]^+$

製備(S)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0783】 向(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，8.94 mmol)於 THF (120 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(4.0 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(70 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在減壓下濃縮，用正戊烷洗滌且在真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之(S)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0784】 **LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$

製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0785】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.50 g，1.00

mmol)及(S)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.62 g，2.00 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.97 g，3.00 mmol)。將反應混合物脫氣 10 分鐘。此後，添加 Pd PEPSI iHeptCl (0.04 g，0.05 mmol)，且在 100℃下攪拌所得混合物 12 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，在減壓下濃縮，且藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200，25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.4 g)。

【0786】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.84 $[M+H]^+$

製備(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0787】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.54 mmol)於 THF (16 mL)及 AcOH (0.40 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.40 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(70 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF 稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且用過量含 20% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且濃縮，得到呈棕色固體狀之(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.30 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0788】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.71 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-(((S)-2-(羥甲基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0789】 向(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.54 mmol)於 DCM (3.0 mL)中之溶液中添加 TFA (1.5 mL，5v)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。接著濃縮

反應混合物且用乙醚濕磨，得到呈 TFA 鹽形式之 3-(7-(4-(((S)-2-(羥甲基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0790】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.52 $[M+H]^+$。

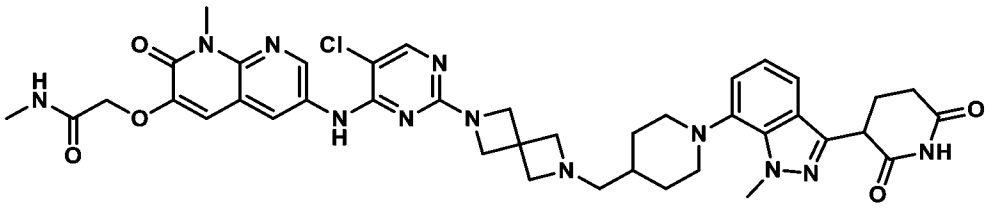
製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0791】 向 3-(7-(4-(((S)-2-(羥甲基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.63 mL，3.64 mmol)。在 100°C下加熱反應混合物 12 小時。用冰冷水淬滅反應混合物。接著過濾由此形成之固體且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.041 g)。

【0792】 **^{1}H NMR** 400 MHz, DMSO-d_6: δ 10.90 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.95 (s, 1H),4.56 (s, 3H), 4.33 (q, *J* = 12.00 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 8H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 4H), 1.94-1.92 (m, 1H),1.83-1.80 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 8.00 Hz, 6H), 1.39-1.35 (m, 2H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 810.48 $[M-H]^-$。

實例 38：2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)

啶啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 119)



製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)啶啶-4-基)甲醇

【0793】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，3.99 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-(啶啶-4-基)乙-1-醇(1.84 g，15.9 mmol)及碳酸銫(3.91 g，12.0 mmol)。將反應物用氮氣吹掃 15 分鐘，繼而添加 Pd-Peppsi-iHeptCl (0.19 g，0.20 mmol)。攪拌所得混合物且在 100°C下加熱 16 小時。接著用冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下乾燥，且藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，55%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)啶啶-4-基)甲醇(0.80 g)。

【0794】 **LC-MS (ESI):** m/z = 535.57 $[M+1]^+$

製備 3-(7-(4-(羥甲基)啶啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)啶啶-2,6-二酮

【0795】 將(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)啶啶-4-基)甲醇(0.8 g，1.49 mmol)於四氫呋喃(16 mL)中之溶液用 N_2 吹掃 5 分鐘，繼而在室溫下添加鈀/活性碳(10%) (0.80 g，100% w/w)。接著在室溫下於 H_2 氛圍(30 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。接著經矽藻土床過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到 3-(7-(4-(羥甲基)啶啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)啶啶-2,6-二酮(0.50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0796】 **LC-MS (ESI):** m/z = 357.39 $[M+H]^+$

製備 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛

【0797】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 3-(7-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.50 g，1.40 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (1.18 g，2.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。用飽和碳酸氫鈉(20mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經分離之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛(0.30 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0798】 **LC-MS (ESI):** m/z = 355.38 $[M+H]^+$

製備 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯

【0799】 將 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛(0.30 g，0.84 mmol)及 2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.33 g，1.69 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液在 N_2 氛圍下吹掃 1 小時。1 小時後，在 0°C下添加氰基硼氫化鈉(0.10 g，1.69 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。在減壓下濃縮有機層且藉由用乙醚濕磨進行純化，得到 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.30 g)。

【0800】 **LC-MS (ESI):** m/z = 537.37 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0801】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.3 g，0.55

mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (1.5 mL，5v)。在室溫下攪拌所得反應混合物 3 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM 共蒸餾，且藉由用乙醚(2 x 20mL)濕磨進行純化，得到 3-(7-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g)。

【0802】 **LC-MS (ESI):** m/z = 437.55 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

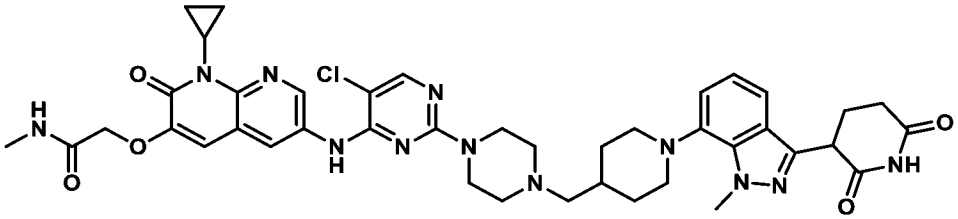
【0803】 在室溫下向 3-(7-(4-((2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.150 g，0.34 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.17 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.17 mL，1.02 mmol)且在 100°C下加熱 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(6-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.0109 g)。

【0804】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.6 (s, 2H) 4.4-4.2 (m, 8H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 3H), 1.25 (s, 2H)。

【0805】 **LC-MS (ESI):** m/z = 807.51 $[M-H]^-$。

實例 39：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶

-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 150)



製備 1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0806】 向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.0 g，12.26 mmol)、環丙基硼酸(2.10 g，24.53 mmol)、碳酸鈉(2.60 g，24.53 mmol)及 2,2'-聯吡啶(1.91 g，12.26 mmol)於 DCM (60.0 mL)中之溶液中添加乙酸銅(II) (2.22 g，12.26 mmol)。攪拌反應混合物且加熱至 40°C持續 18 小時。用 DCM (300 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾。在真空下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，40%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之 **1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**(1.51 g)。

【0807】 **LC-MS (ESI):** m/z = 204.12 $[M+H]^+$。

製備 1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0808】 向 **1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**(1.5 g，7.38 mmol)於丙酮(45 mL)中之溶液中添加 CrO_3 (9.60 g，96.02 mmol)於乙酸(48 mL)及 H_2O (15 mL)中之溶液。在 0°C下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中且用 DCM (2 x 20 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經分離之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(0.90 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0809】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 252.18 $[M+H]+18^+$。

製備 1-環丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0810】 向 1-環丙基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(0.90 g，3.86 mmol)於乙醇(27 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.12 mL，8.1 mmol)及

$TMSCH_2N_2$ (2.0 M，於 DEE 中) (9.0 mL，0.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。過濾反應混合物，用石油醚(50 mL)洗滌，且在真空下乾燥，得到粗產物，將其用乙醚(100 mL)濕磨且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 1-環丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.27 g)。

【0811】 **LC-MS (ESI):** m/z = 262.38 $[M+H]^+$。

製備 1-環丙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0812】 在 0°C下向 1-環丙基-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.1 g，0.38 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之經冷卻溶液中逐滴添加含 BBr_3 之 DCM (1.0 M)溶液(1.0 mL，3.82 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C下用甲醇(100 mL)淬滅反應混合物且在真空下濃縮，得到呈淡棕色固體狀之 1-環丙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.10 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0813】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 248.36 $[M+H]^+$。

製備 2-((1-環丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0814】 向 1-環丙基-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.10 g，0.405 mmol)及碳酸銫(0.39 g，1.21 mmol)於 DMF (2.0 mL)中之溶液中添加 **2-溴-N-甲基乙醯胺**(0.15 g，1.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。用冰冷水(20 mL)淬滅反應混合物且過濾沈澱之固體，用石油醚(100 mL)洗滌，且在真空下乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 **2-((1-環丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺**(0.09 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0815】 **LC-MS (ESI):** m/z = 319.43 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-胺基-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0816】 向 **2-((1-環丙基-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺**(0.09 g，0.28 mmol)於甲醇(3.0 mL)及 H_2O (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 NH_4Cl (0.15 g，2.82 mmol)及鐵(0.15 g，2.81 mmol)。攪拌反應混合物且在

70°C下加熱 4 小時。用甲醇(200 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。在真空下乾燥所收集之濾液，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-胺基-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0817】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 289.31 $[M+H]^+$。

製備 2-((1-環丙基-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0818】 向 2-((6-胺基-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.27 mmol)及 DIPEA (0.6 mL)於 DMSO (1.20 mL)中之經攪拌溶液中添加 2,4,5-三氯嘧啶(0.06 g，0.32 mmol)。攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 8 小時。用冰冷水(20 mL)淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，得到呈淡棕色半固體狀之 2-((1-環丙基-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0819】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 435.39 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

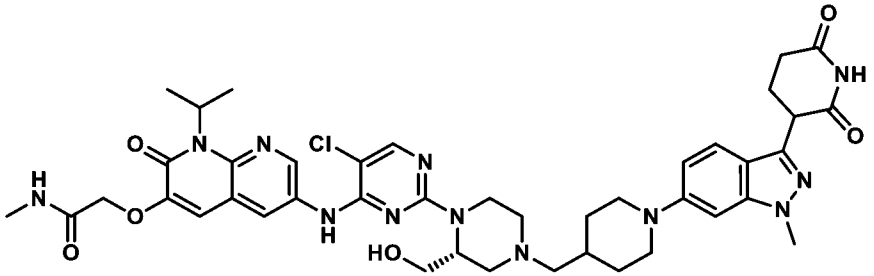
【0820】 向 2-((1-環丙基-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.16 mmol)及 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.075 g，0.17 mmol)於 DMSO (0.7 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.5 mL)。在 100°C下攪拌反應混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧

基)-N-甲基乙醯胺(0.052 g)。

【0821】 **^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.40, 6.60 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.62-2.61 (m, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.25-2.24 (m, 3H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 2H), 0.83-0.81 (m, 2H)。

【0822】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 823.51 $[M+H]^+$。

實例 40：2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 151a)



製備(R)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0823】 在 0°C下於氮氣氛圍下向(R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.24 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.2 g，9.24 mmol)於 DCM (40 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.52 mL，9.24 mmol)，繼而添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.35 g，11.09 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120 目，25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色半固體狀之(R)-4-((1-((苯

甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.8 g)。

【0824】 **LC-MS (ESI):** m/z = 448.35 $[M+H]^+$。

製備(R)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0825】 向(R)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.8 g，6.26 mmol)於 THF (84 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(50%水分，濕的) (2.8 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應物 16 小時。用 DCM (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 30% THF 之 DCM (500mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液且與甲苯共沸，得到呈灰白色固體狀之(R)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.5 g)。

【0826】 **^{1}H NMR, 400 MHz, DMSO-d6**: δ 4.64 (br s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.08 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 1.86-1.85 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.07-2.06 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.23-1.22 (m, 2H)。

製備(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0827】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.6 g，1.19 mmol)及(R)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.12 g，3.59 mmol)於 1,4-二噁烷(12 mL)及 DMF (3.0 mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.55 g，4.76 mmol)。將溶液用氬氣脫氣 15 分鐘，繼而添加 Ruphos (0.11 g，0.23 mmol)及 Ruphos Pd G3 (0.09 g，0.11 mmol)。將混合物再次吹掃 2 分鐘。將所得反應混合物加熱至 100°C持續 4 小時。接著用 EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目，30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.62 g)。

【0828】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.71 $[M+H]^+$。

製備(2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0829】 向(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.62 g，0.84 mmol)於 THF (18.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(50%水分，濕的) (1.24 g)。在室溫下於氫氣氛圍下(80 Psi)下攪拌反應物 16 小時。用 DCM (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 30% THF 之 DCM (100 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到呈灰白色固體狀之(2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.52 g)。

【0830】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.59 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-(((R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0831】 向(2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.52 g，0.93 mmol)於 DCM (5.2 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.6 mL)。在室溫下攪拌反應物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物且在減壓下與石油醚共蒸餾，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到 3-(6-(4-(((R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.36 g)。

【0832】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.57 $[M+H]^+$。

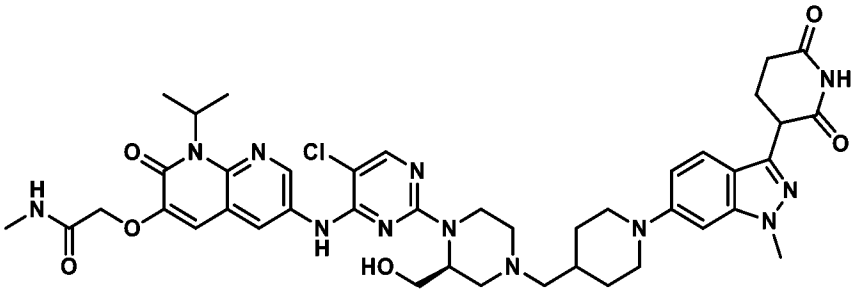
製備 2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0833】 向 3-(6-(4-(((R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.18 g，0.39 mmol)於 DMSO (3.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.15 mmol)及 DIPEA (0.34 mL，1.95 mmol)。攪拌反應混合物且加熱至 100°C持續 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.009 g)。

【0834】 **LC-MS (ESI):** m/z = 853.51 $[M-H]^-$。

【0835】 **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.23-4.24 (m, 5H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.32 (br, 1H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 7H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.31-2.32 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 7H), 1.60-1.55 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 2H)。

實例 41：2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 151b)



製備(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0836】 向(S)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，9.24 mmol)、4-甲醯基

哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.28 g，9.24 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加乙酸(0.5 mL，9.24 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 6 小時，接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (2.35 g，11.09 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。用冰冷水(100 mL)淬滅反應混合物且萃取至 DCM (3 x 100 mL)中。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下乾燥，得到殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2 100-200 目；40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g)。

【0837】 **LC-MS (ESI):** m/z = 448.32 $[M+H]^+$。

製備(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0838】 向(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，8.93 mmol)於 THF (240 mL)中之溶液中添加 10%鈀/碳(4.2 g，40.21 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)洗滌，在減壓下濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.5 g)。

【0839】 **LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$。

製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0840】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)、(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，4.99 mmol)及碳酸銫(1.9 g，5.99 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用氬氣脫氣 15 分鐘。此後，添加 Ruphos (0.09 g，0.20 mmol)及 RuPhos Pd G3 (0.08 g，0.10 mmol)且在 100°C下加熱反應混合物 16 小時。用冰冷水(100 mL)稀釋反應混合物且萃取至乙酸乙酯(3 x 100mL)中。用鹽水溶液(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4

乾燥，過濾，且在真空下乾燥，得到殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2 100-200 目；40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡棕色固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.50 g)。

【0841】 **LC-MS (ESI):** m/z = $[M+H]^+$

製備(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0842】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.48 g，0.65 mmol)於 THF (36.0 mL)中之溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(0.48 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 6 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌，在減壓下濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈綠色固體狀之(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.34 g)。

【0843】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+1]^+$。

製備 3-(6-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0844】 在 0°C下向(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.38 g，0.68 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之溶液中添加 TFA (2.0 mL)且在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且用正戊烷洗滌，得到呈白色固體狀之 3-(6-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g)。

【0845】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 455.61 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

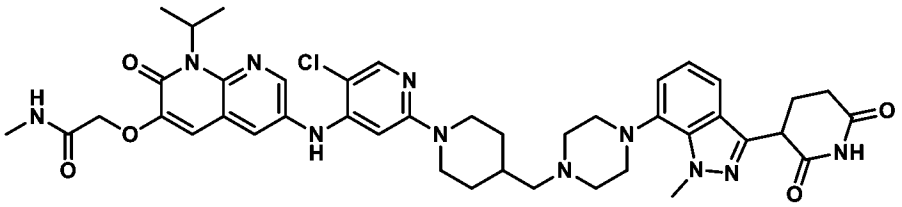
哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0846】 向 3-(6-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.11 g，0.24 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.05 g，0.12 mmol)於 DMSO 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL，1.21 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(15 mL)中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物，乾燥，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(5 mg)。

【0847】 **LC-MS (ESI):** m/z = 853.47 $[M+1]^+$。

【0848】 **^{1}HNMR, 400 MHz, DMSO:** δ 10.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20-8.80 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.95-4.65 (m, 1H), 4.64-4.22 (m, 5H), 3.93-3.80 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.62-2.61 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 5H), 1.57-1.55 (m, 5H), 1.35-1.25 (m, 5H)。

實例 42：2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 152)



製備(1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇

【0849】 向 5-氯-2-氟-4-碘吡啶(0.60 g，2.33 mmol)及哌啶-4-基甲醇(0.27 g，2.33 mmol)於 DMSO (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (3.2 mL，18.64 mmol)。接著在 100°C下攪拌反應物 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用冷水(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且乾燥，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(230-400 矽膠；20%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之(1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇(0.70 g)。

【0850】 **LC-MS (ESI):** m/z = 353.19 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0851】 向(1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇(0.60 g，1.70 mmol)及 2-((6-胺基-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.49 g，1.70 mmol)於 1,4-二噁烷(18 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.66 g，5.11 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 分鐘。此後，添加 Ruphos (0.08 g，0.17 mmol)，繼而添加 Ruphos Pd G3 (0.07 g，0.09 mmol)。將反應混合物再次用氬氣吹掃 2 分鐘。在 90°C下攪拌反應混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物且用 10% MeOH:DCM (150 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(230-400 矽膠；0-10% MeOH/DCM)繼之以逆相 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.21 g)。

【0852】 **LC-MS (ESI):** m/z = 515.54 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0853】 在 0°C下向 2-((6-((5-氯-2-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.20 g，0.38 mmol)於 DCM (20.0 mL)中之經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(0.65 g，1.55 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 16 小時。用 $NaHCO_3$ 溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (2 x 20 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗產物 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.21 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0854】 **LC-MS (ESI):** m/z = 513.48 $[M+H]^+$

製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0855】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.60 g，1.20 mmol)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，3.00 mmol)於 1,4-二噁烷(18.0 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.17 g，3.60 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 15 分鐘。此後，添加 Pd-PPEPSI-ihept Cl (0.06 g，0.06 mmol)，且在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，經矽藻土床過濾，且用 10% MeOH:DCM (200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(230-400 矽膠；10-30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色固體狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.38 g)。

【0856】 **LC-MS (ESI):** m/z = 606.65 $[M+H]^+$

製備 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0857】 向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.38 g，0.62 mmol)於 THF (23.0 mL)中之溶液中(在帕爾振盪器(Parr

shaker)中)添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.38 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(85 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF (30 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈黑色固體狀之 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.31 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0858】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 428.51 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0859】 在 0°C下向 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.31 g，0.72 mmol)於 DCM (6.2 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (3.1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 10 mL)共蒸餾，得到粗產物，將其用乙醚(2 x 10 mL)濕磨，得到呈棕色半固體狀之 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.38 g)。

【0860】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 328.48 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

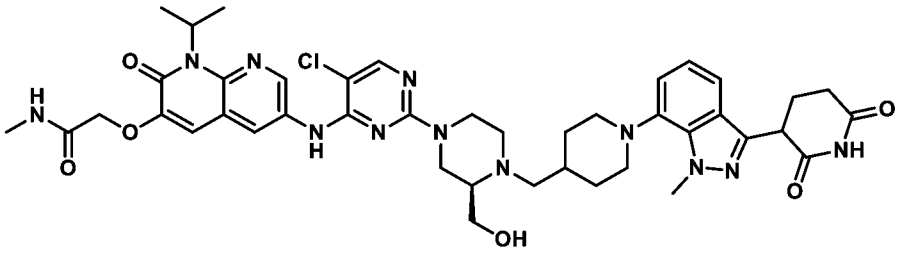
【0861】 向 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.10 g，0.20 mmol)及 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.08 g，0.23 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.50 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物 1 小時，繼而在 0°C下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.12 g，0.60 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側

氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.05 g)。

【0862】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.85 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.17-2.87 (m, 6H), 2.72-2.62 (m, 7H), 2.37-2.14 (m, 6H), 1.73 (d, *J* = 9.60 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.13-1.03 (m, 2H)。

【0863】 **LC-MS (ESI):** m/z = 822.49 $[M-H]^-$

實例 43：2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 146b)



製備(R)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0864】 向(R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.00 g，18.49 mmol)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(4.57 g，18.49 mmol)及乙酸(1.06 mL，18.49 mmol)於 DCM (160 mL)中之溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.88 g，27.741 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。用冰冷水(200 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (3 x 200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下乾燥，且藉由管柱層析(SiO_2；40%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈無色半固體狀之(R)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(7.90 g)。

【0865】 **LC-MS (ESI):** m/z = 448.54 $[M+H]^+$

製備(R)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0866】 向(R)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.78 g，1.06 mmol)及乙酸(0.78 mL)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(1.05 g，7.45 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在真空下濃縮，用正戊烷洗滌，乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g)。

製備(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0867】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.40 g，2.79 mmol)、(R)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.63 g，8.39 mmol)及碳酸銫(2.73 g，8.39 mmol)於二噁烷(14 mL)中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 5 分鐘，繼而添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.14 g，0.14 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 5 分鐘且加熱至 100°C持續 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在真空下濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；30-50%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.78 g)。

【0868】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.79 $[M+H]^+$。

製備(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0869】 向(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.78 g，1.06 mmol)於 THF (47.0 mL)中之溶液中添加乙酸(0.78 mL)及 20% Pd $(OH)_2$/碳(1.05 g，7.45 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用含 40% THF 之 DCM (800 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液且用正戊

烷(30 mL)濕磨，得到呈棕色固體狀之(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g)。

【0870】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0871】 在 0°C下向(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.35 g，0.63 mmol)於 DCM (7.0 mL)中之溶液中添加 TFA (3.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物且用正戊烷(10 mL)濕磨，得到呈棕色固體狀之 3-(7-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)。

【0872】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.61 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

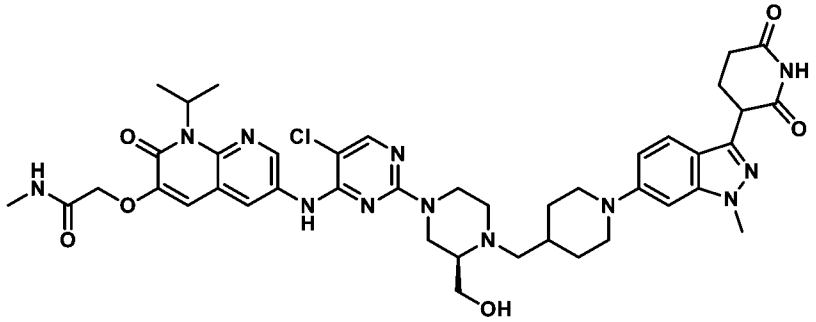
【0873】 向 3-(7-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g，0.88 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.19 g，0.44 mmol)於 DMSO (2.4 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.4 mL)。將反應混合物加熱至 100°C持續 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.129 g)。

【0874】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, *J*

= 2.40 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.60 Hz, 2H), 5.95 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 5H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 5.20 Hz, 3H), 2.65-2.64 (m, 4H), 2.62-2.61 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 6H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.38-1.36 (m, 1H)。

【0875】 **LC-MS (ESI):** m/z = 855.56 $[M+H]^+$。

實例 44：2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 153a)



製備(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0876】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.20 g，2.40 mmol)及(R)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.25 g，7.19 mmol)及 NaOtBu (0.69 g，7.19 mmol)於二噁烷(12 mL)中之經攪拌溶液中添加 Brettphos Pd G_3 (0.22 g，0.24 mmol)。攪拌所得反應物且在 100°C下加熱 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，且用 DCM (200 mL)洗滌濾餅。在真空下濃縮濾液且藉由急驟矽膠管柱層析(75%-80%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色半固體狀之(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.35 g)。

【0877】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.49 $[M+H]^+$

製備(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0878】 向(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.33 g，0.45 mmol)及 AcOH (0.99 mL)於 THF (66.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.63 g，4.50 mmol)。接著在周圍溫度下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌所得混合物 18 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用 THF 洗滌。在減壓下濃縮濾液，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈淡棕色半固體狀之(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.29 g)。

【0879】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $(M+H)^+$

製備 3-(6-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0880】 向(3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.29 g，0.52 mmol)於 DCM (5.80 mL)中之溶液中添加 TFA (1.45 mL)。在周圍溫度下攪拌反應混合物 1 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，用正戊烷(20 mL)濕磨，且乾燥，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(6-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.39 g)。

【0881】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.52 $[M+H]^+$

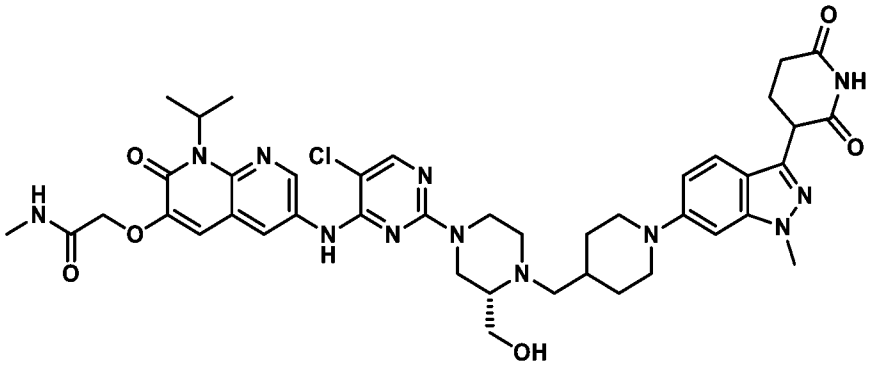
製備 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0882】 向 3-(6-(4-(((R)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲

唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.14 g，0.31 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.07 g，0.15 mmol)於 DMSO (1.40 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (1.40 mL)。接著在 100°C下加熱混合物 18 小時。接著藉由製備型 HPLC 純化反應混合物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.045 g)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.61-0.00 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.79 (m, 3H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.72-2.73 (m, 5H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.50-2.50 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.28-1.24 (m, 3H)。

【0883】 **LC-MS (ESI):** m/z = 855.56 $[M+H]^+$

實例 45：2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 153b)



製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲

基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0884】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(0.5 g，0.99 mmol)及(S)-3-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.49 g，1.49 mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.96 g，2.97 mmol)。將反應混合物脫氣 10 分鐘。此後，添加 Ruphos (0.05 g，0.09 mmol)及 Ruphos-PdG_3 (0.04 g，0.05 mmol)，且在 100°C下攪拌所得溶液 5 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，獲得殘餘物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400 目，25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.3 g)。

【0885】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.46 $[M+H]^+$

製備(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0886】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.41 mmol)於 THF (12.0 mL)及 AcOH (0.3 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.3 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF 稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且用 100 mL 含 20% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且濃縮，得到呈棕色半固體狀之(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.24 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0887】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.57 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-(((S)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0888】 向(3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.24 g，0.43 mmol)於 DCM (3.0 mL)中之溶液中添加 TFA (1.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。接著濃縮反應混合物且用乙醚濕磨，獲得呈 TFA 鹽形式之 3-(6-(4-(((S)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0889】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.27 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

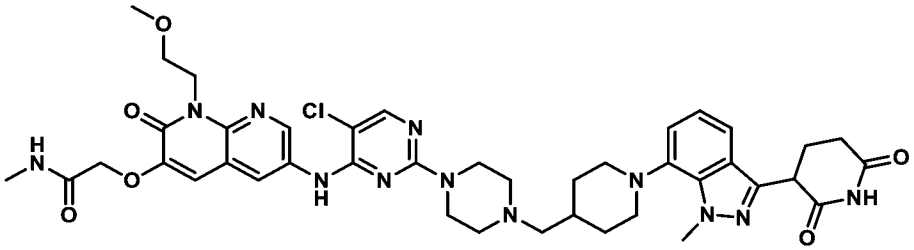
【0890】 向 3-(6-(4-(((S)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.11 g，0.19 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.03 g，0.08 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.3 mL，1.52 mmol)。在 100°C下加熱反應混合物 5 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且過濾由此形成之固體且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.023 g)。

【0891】 **^{1}H NMR** 400 MHz, DMSO-d6: 10.85 (s,1H), δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.55 (br, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.28 (br, 3H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 5H), 2.59-2.58 (m, 5H), 2.37 (br, 1H), 2.27-

2.25 (m, 4H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.86-1.87 (m, 1H) 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H)。

【0892】 **LC-MS (ESI):** m/z = 855.51 $[M+H]^+$。

實例 46：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 154)



製備 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0893】 經 20 分鐘之時段向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20.0 g，0.13 mol)及碳酸鉀(44.16 g，0.32 mol)於 DMF (400 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(44.85 g，0.32 mol)。在室溫下攪拌反應物 16 小時。將反應混合物緩慢添加至冰冷水中，且過濾由此形成之沈澱物且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0894】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 222.03 $[M+H]^+$

製備 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0895】 在 0°C下向 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20.0 g，0.09 mol)於丙酮(170 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(640 mL)及 H_2O (200 mL)。接著在 0°C下緩慢添加 CrO_3 (117.16 g，1.17 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (500 mL x 4)萃取。分離有機層且用鹽水(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(20 g)，其未經進一步純

化即用於下一步驟中。

製備 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0896】 向 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(20.0 g，0.08 mol)於 EtOH (400 mL)中之經冷卻溶液中添加三乙胺(23.37 mL，0.17 mol)。在 0°C下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，於乙醚中，16.8 mL，0.17 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。分離有機層且用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到呈棕色固體狀之 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(8 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0897】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 266.03 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0898】 在室溫下於 N_2 氛圍下向 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮**(8.0 g，0.03 mol)**於 **DMF (160 mL)**中之經攪拌溶液中添加碳酸銫**(9.77 g，0.03 mol)及** 2-溴-N-甲基乙醯胺**(4.56 g，0.03 mol)**。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。用冷水(500 mL)淬滅反應物且用含 10% MeOH 之 DCM (300 mL x 3)萃取。分離有機層且用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；0-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(2.8 g)。

【0899】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 337.37 $[M+H]^+$

製備 2-((6-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0900】 向 2-((1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧

基)-N-甲基乙醯胺(2.8 g，0.008 mol)於 MeOH (56 mL)中之經攪拌溶液中添加 Fe 粉(4.46 g，0.08 mol)及 NH_4Cl (4.27 g，0.08 mol)。使反應混合物回流且在 65°C下攪拌 6 小時。經矽藻土墊過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 2-((6-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.8 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0901】 **LC-MS (ESI)**: m/z = $[M+H]^+$

製備 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0902】 向 2-((6-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(1.0 g，3.81 mmol)於 DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.92 mL，2.2 mol)及 2,4,5-三氯嘧啶(0.23 g，1.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。用冰水淬滅反應物且攪拌 20 分鐘。過濾由此形成之沈澱物，在真空下乾燥，且藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；0-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g)。

【0903】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.11 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

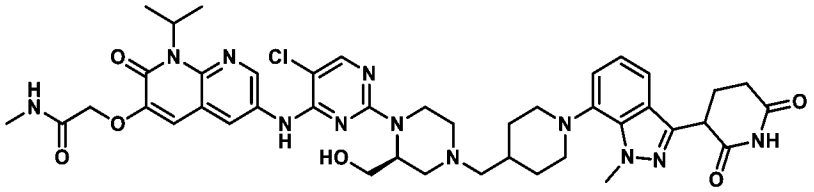
【0904】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.33 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.46 mL，2.64 mol)及 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.28 g，0.66 mmol)。在 120°C下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應物且藉由製備型 HPLC 進行純化，

得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.065 g)。

【0905】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.87 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.67 (s,1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (br s, 2H), 4.75 - 4.65 (m, 4H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 6H), 3.33-3.00 (m, 4H), 2.70-2.50 (m, 9H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.50 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.09 (s, 1H)。

【0906】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 841.43 $[M+H]^+$。

實例 47：2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 155a)



製備(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0907】 向(S)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，9.24 mmol)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.28 g，9.24 mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (2.35 g，11.09 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加乙酸(0.5 mL，9.24 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。用冰冷水(100 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (3 x 100mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下乾燥且藉由管柱層析(SiO_2；40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g)。

【0908】 **LC-MS (ESI):** m/z = 448.32 $[M+H]^+$

製備(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0909】 向(S)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，8.93 mmol)於 THF (240 mL)中之溶液中添加 10%鈀/碳(4.0 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.5 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0910】 **LC-MS (ESI):** m/z = 314.51 $[M+H]^+$。

製備(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0911】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.90 g，1.79 mmol)、(S)-2-(羥甲基)-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.12 g，3.59 mmol)及碳酸銫(1.75 g，5.39 mmol)於 1,4-二噁烷(18 mL)中之溶液用氬氣脫氣 15 分鐘。此後，添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (80 mg，0.09 mmol)，且將溶液再次脫氣 5 分鐘。接著攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 16 小時。用冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 50mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空下乾燥，且藉由管柱層析(SiO_2；40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡棕色固體狀之(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.71 g)。

【0912】 **LC-MS (ESI):** m/z = 733.7 $[M+H]^+$

製備(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0913】 向(S)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.71 g，0.96 mmol)於 THF (28.0

mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(0.71 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 6 小時。接著經矽藻土床過濾反應混合物，在真空下濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈綠色固體狀之(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.52 g)。

【0914】 **LC-MS (ESI):** m/z = 555.67 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0915】 向冷卻至 0°C之(2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.52 g，0.93 mmol)於 DCM (5.2 mL)中之溶液中添加 TFA (2.6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在真空下濃縮反應混合物且用正戊烷洗滌，得到呈白色固體狀之 3-(7-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.42 g)。

【0916】 **LC-MS (ESI):** m/z = 455.56 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0917】 向 3-(7-(4-(((S)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.2 g，0.44 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.22 mmol)於 DMSO 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.37 mL，2.82 mmol)且在 100°C下攪拌 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物，乾燥，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((2S)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲

基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.017g)。

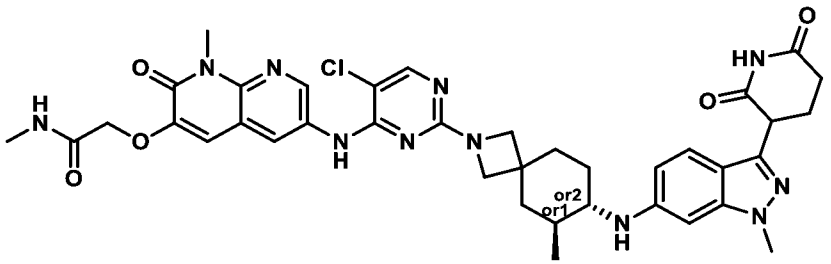
【0918】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.40 Hz, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.31-4.25 (m, 4H), 3.84 (br s, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.20-3.03 (m, 5H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 7H), 2.19-2.16 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 6H),1.3-1.5 (m, 2H), 1.35 (s, 1H)。

【0919】 **LC-MS (ESI):** m/z = 855.56 $[M+H]^+$

實例 48：2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 156a)



製備(6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0920】 向(6S,7S)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.80 g，1.18 mmol)於 THF (80.0

mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.80 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(85 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈黑色固體狀之(6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.66 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0921】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.35 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(((6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0922】 在 0°C下向(6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.31 mmol)於 DCM (13.0 mL)中之溶液中添加 TFA (6.5 mL，10 V)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM (2 x 15 mL)共蒸餾，且用乙醚(2 x 10 mL)濕磨，得到呈棕色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(((6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.60 g)。

【0923】 **LC-MS (ESI):** m/z = 396.56 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

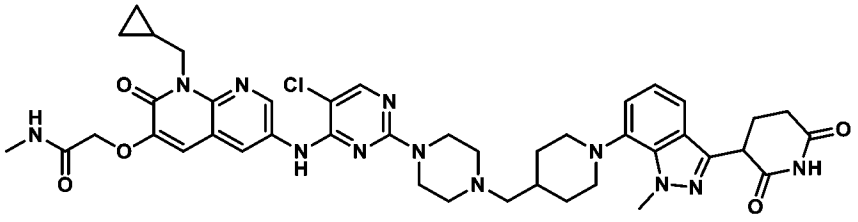
【0924】 向 3-(1-甲基-6-(((6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g，0.75 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加 DIPEA (3.0 mL)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.22 g，0.53 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小

時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.027 g)。

【0925】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 8H), 3.67 (s, 2H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.57 (t, *J* = 34.00 Hz, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.52 (br, 1H), 1.39 (t, *J* = 12.40 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H)。

【0926】 **LC-MS (ESI):** m/z = 768.51 $[M+H]^+$。

實例 49：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 157)



製備 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0927】 經 20 分鐘向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20.0 g，122.60 mmol)及碳酸鉀(25.41 g，183.90 mol)於無水 DMF (400 mL)中之經攪拌溶液中添加(溴甲基)

環丙烷(41.06 g，306.50 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。將冰冷水(1000 mL)添加至反應混合物中，且過濾由此形成之沈澱物且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(19 g)，其未經進一步純化即用於下一反應中。

【0928】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 218.29 $[M+H]^+$

製備 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【0929】 在 10°C下經 5 分鐘向 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.0 g，13.81 mmol)於丙酮(21 mL)、乙酸(96 mL 及 H_2O (20 mL)中之經攪拌溶液中添加 CrO_3 (17.9 g，179.64 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物 0.5 小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (50 mL x 2)萃取。合併有機層，用鹽水(60 mL x 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈黃色固體狀之 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(3.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0930】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 264.19 $[M+NH_3]^+$

製備 1-(環丙基甲基)-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0931】 在 0°C下向 1-(環丙基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(3.0 g，11.94 mmol)於 EtOH (40 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(6.71 mL，47.79 mmol)及三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，於乙醚中，23.89 mL，47.79 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物 0.5 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，100-200 目，40-50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色固體狀之 1-(環丙基甲基)-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.7 g)。

【0932】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 276.24 $[M+H]^+$

製備 1-(環丙基甲基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【0933】 在 0°C下向 1-(環丙基甲基)-3-甲氧基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.7 g，5.88 mmol)於 DCM (16 mL)中之經攪拌溶液中添加 BBr_3 (1M，於 DCM 中，6.47 mL，6.47 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2.5 小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 1-(環丙基甲基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.0 g)。

【0934】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 262.09 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(環丙基甲基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0935】 在 0°C下向 1-(環丙基甲基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮**(2.0 g，7.66 mmol)**於 **DMF (20 mL)**中之經攪拌溶液中添加碳酸銫**(2.98 g，9.19 mmol)**及 2-溴-N-甲基乙醯胺**(1.39 g，9.19 mmol)**。在相同溫度下攪拌反應混合物 2.5 小時。用冷水(50 mL)淬滅反應物且用含 10% MeOH 之 DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；0-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((1-(環丙基甲基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.73 g)。

【0936】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 337.33 $[M+H]^+$

製備 2-((6-胺基-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0937】 向 2-((1-(環丙基甲基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.73 g，2.19 mmol)於 MeOH (14.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 Fe (0.664 g，21.90 mmol)及 NH_4Cl (0.318 g，10.99 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C持續 4 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土墊(1.1 g)過濾。

在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 2-((6-胺基-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.4 g)。

【0938】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 303.39 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(環丙基甲基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0939】 在室溫下向 2-((6-胺基-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.4 g，1.32 mmol)於無水 DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.18 mL，6.61 mmol)及 2,4,5-三氯嘧啶(0.48 g，2.64 mmol)。攪拌反應物 4 小時。用冷水(5 mL)淬滅反應物且用含 2% MeOH 之 DCM (10 mL x 3)萃取。用鹽水(7.0 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到呈棕色固體狀之 2-((1-(環丙基甲基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.25g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0940】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 449.12 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

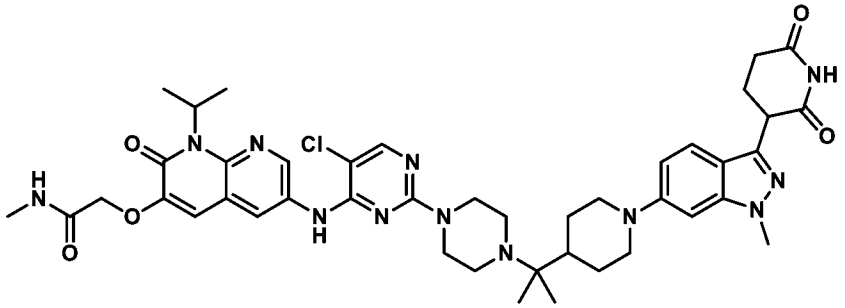
【0941】 在室溫下向 2-((1-(環丙基甲基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.25 g，0.54 mmol)於無水 DMSO (2.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(2.5 mL，0.27 mmol)及 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.12 g，0.27 mmol)。攪拌反應混合物且在 110°C下加熱 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌

嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.018 g)。

【0942】 **LC-MS (ESI):** m/z = 837.58 $[M+H]^+$

【0943】 **^{1}H NMR 數據: (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.27-9.22 (m, 2H), 8.67 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.33-4.32 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 10.40 Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 8H), 2.63-2.61 (m, 7H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.24-1.23 (m, 1H), 0.44-0.43 (m, 4H)。

實例 50：2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 158)



製備 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0944】 在室溫下於 N_2 氛圍下向 4-(2-(哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.21 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80 g，1.60 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加 ^{t}BuONa (0.62 g，6.42 mmol)及 Ruphos-Pd-G3 (0.26 g，0.32 mmol)。攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 16 小時。完成後，用冰冷水(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產

物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，60-120，50-60%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.73 g)。

【0945】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 731.77 $[M+H]^+$

製備 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0946】 在室溫下於 N_2 氛圍下向 4-(2-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，0.95 mmol)於 THF (14 mL)中之經攪拌溶液中添加鈀/活性碳(10%) (0.70 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣球(30 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。完成後，經矽藻土床過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.37 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0947】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 553.69 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0948】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.4 g，0.74 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM 共蒸餾，且用乙醚(2 x 20 mL)濕磨，得到 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g)。

【0949】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 453.59 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌

啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【0950】 在室溫下向 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.150 g，0.33 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.069 g，0.16 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.17 mL，0.99 mmol)。攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 3 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.016 g)。

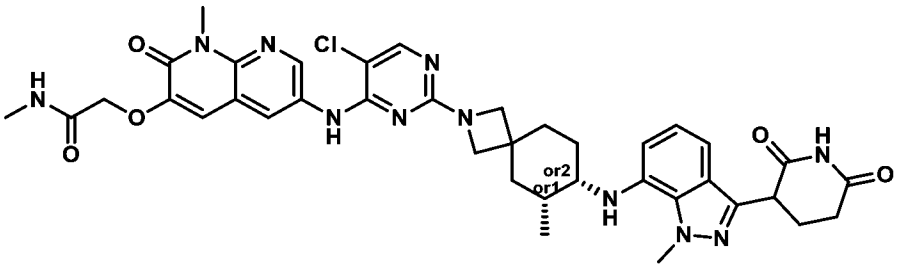
【0951】 **^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6):** δ 10.80 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 5H), 3.58 (bs, 3H), 2.69-2.59 (m, 7H), 2.30-2.14 (m, 3H), 1.83-1.74 (s, 4H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.39-1.38 (m, 3H), 1.21 (s, 2H), 0.98 (s, 6H)。

【0952】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 853.58 $[M+H]^+$

實例 51：2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 **159a**)



製備(6R,7S)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0953】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(10.0 g，19.96 mmol)、7-胺基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(7.61 g，29.94 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(19.5 g，30.0 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 10 分鐘。此後，添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.97g，0.99 mmol)，且在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，得到殘餘物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之(6R,7S)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(5.7 g)。

【0954】 **LC-MS (ESI):** m/z = 674.73 $[M+H]^+$

製備(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0955】 在氮氣下向(6R,7S)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.9 g，1.33 mmol)於 THF (36.0 mL)中之溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.90 g)。在室溫下於 H_2 (80 psi)下攪拌反應混合物 8 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在減壓下濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈綠色固體狀之(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲

基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.65 g)。

【0956】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.96 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0957】 在 0℃下向(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.65 g，1.31 mmol)於 DCM (13.0 mL)中之溶液中添加 TFA (6.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且用正戊烷洗滌，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-7-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.6 g)。

【0958】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【0959】 向 3-(1-甲基-7-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3 g，0.76 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.18 g，0.45 mmol)於 DMSO (6.0 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.78 g，6.08 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物，在減壓下乾燥，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧

基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.015 g)。

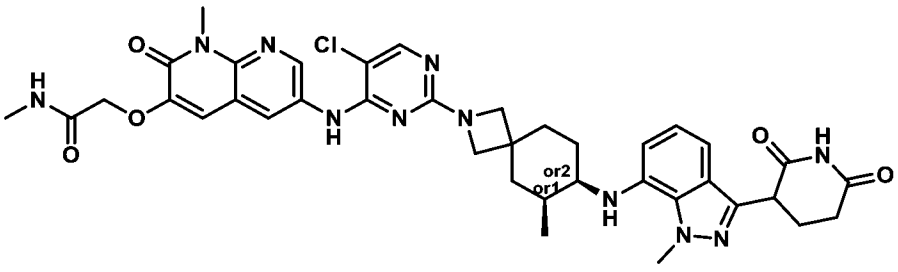
【0960】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.00, 14.20 Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.48 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 6H), 2.97 (d, *J* = 10.40 Hz, 1H), 2.65-2.61 (m, 6H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 13.20 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 12.40 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 1.77 (br s, 1H)。

【0961】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 768.51 $[M+H]^+$。

實例 52：2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 159b)



製備(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0962】 向 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-

甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.89 mmol)於 THF (30.0 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.60 g)。在室溫下於 H_2 (60psi)氛圍下攪拌反應混合物 8 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用 THF:DCM (1:1) (500 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈棕色固體狀之(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.45 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【0963】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.5 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0964】 在 0°C下向(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.45 g，0.90 mmol)於 DCM (9.0 mL)中之溶液中添加 TFA (0.45 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。濃縮反應混合物，與 DCM (3 x 40 mL)共蒸餾，在減壓下乾燥，且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-7-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.6 g)。

【0965】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【0966】 向 3-(1-甲基-7-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30 g，0.76 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.12 g，0.30 mmol)於

DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.60 mL，3.80 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.008 g)。

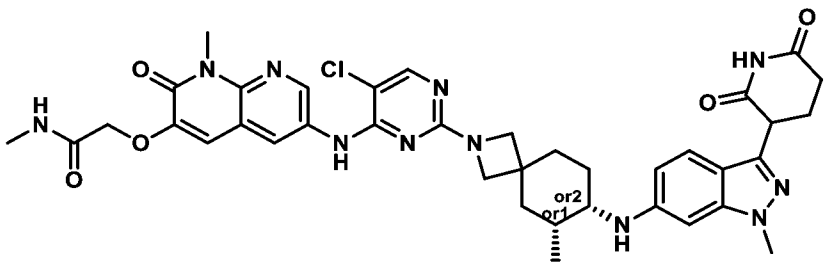
【0967】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 4H), 3.77-3.74 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 4H), 2.50-2.29 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

【0968】 **LC-MS (ESI):** m/z = 768.5 $[M+H]^+$。

實例 53：2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 156b)



製備(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0969】 向(6R,7S)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.52 g，0.77 mmol)於 THF (150 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ /C (100% w/w) (0.52 g)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌反應混合物 18 小時。用 30% THF:DCM (900 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾。在真空下濃縮所收集之濾液且藉由用正戊烷(30 mL)濕磨進行純化，得到呈淡棕色半固體狀之(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.44 g)。

【0970】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.55 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0971】 在 0°C下向(6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.20 g，0.40 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之溶液中添加 TFA (2.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在真空下濃縮反應混合物且藉由用 DEE (30 mL)濕磨進行純化，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.24 g)。

【0972】 **LC-MS (ESI):** m/z = 396.55 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【0973】 向 3-(1-甲基-6-(((6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g，0.63 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.082 g，0.20 mmol)於 DMSO (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.5 mL)。接著攪拌反應物且在 100℃下加熱 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺 [*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.005 g)。

【0974】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 4.80 Hz, 3H), 2.59-2.58 (m, 3H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 6H), 1.50-1.47 (m, 1H), 0.92-0.90 (m, 3H)。

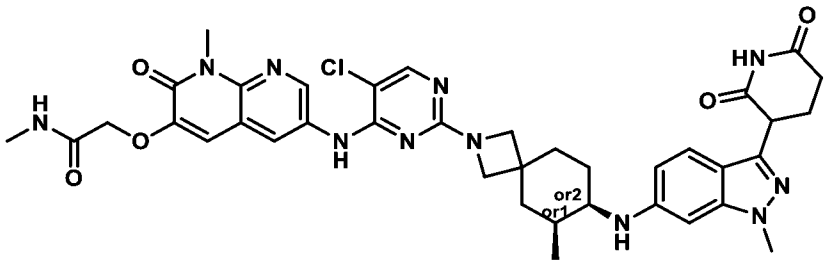
【0975】 **LC-MS (ESI):** m/z = 768.47 $[M+H]^+$

實例 54：2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二

氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 156c)



製備 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0976】 在 0°C下向 7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(90.0 g，0.38 mol)於 THF (50 mL)中之懸浮液中添加 LDA (0.9 L)。攪拌反應混合物 1 小時。接著在 0°C下經 30 分鐘緩慢添加碘甲烷(70.0 mL，1.13 mol)，且在室溫下攪拌所得混合物 6 小時。用冰水(2 L)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 1 L)萃取。用鹽水洗滌經分離之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下乾燥，得到殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目，15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(35 g)。

【0977】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 3.89-3.87 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.22-2.21(m, 2H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。

製備 7-胺基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0978】 在室溫下向 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(35.0 g，138.3 mol)於甲醇(350 mL)中之懸浮液中添加含 NH_3 之甲醇(0.35 L，7.0 M)。攪拌反應混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物，用冰水(1 L)稀釋，且

用乙酸乙酯(2 x 0.5 L)萃取。用鹽水洗滌經分離之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下乾燥，且使用乙醚濕磨，得到呈黃色半固體狀之 7-胺基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(35.0 g)。

【0979】 **LC-MS (ESI):** m/z = 255.28 $[M+H]^+$

製備(6S,7R)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0980】 在氬氣下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(5.0 g，10.0 mmol)、7-胺基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10.1 g，40.0 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加碳酸銫(9.76 g，30.0 mmol)，繼而添加 RuPhos (0.47 g，1.0 mmol)及 RuPhos-PdG3 (0.04g，0.05 mmol)。在 80°C下於氬氣下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土床過濾。濃縮濾液且藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400，30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.5 g)。對非鏡像異構混合物進行 SFC 分離以分離四種異構物。將第一溶離異構物任意指定為(6S,7R)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【0981】 **LC-MS (ESI):** m/z = 674.43 $[M+H]^+$

製備(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0982】 將(6S,7R)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.90 mmol)於 THF (25 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣。接著添加 20%氫氧化鈀(0.60 g)。在室溫下於 H_2 (80 psi)下攪拌所得混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，濃縮，用正

戊烷洗滌，且乾燥，得到呈綠色固體狀之(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.45 g)。

【0983】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.40 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0984】 在 0°C下向(6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.45 g，0.90 mmol)於 DCM (4.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (4.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且用正戊烷洗滌，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3 g)。

【0985】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 395.63 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【0986】 向 3-(1-甲基-6-(((6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.38 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.23 mmol)於 DMSO (3 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.39 g，3.04 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物，在減壓下乾燥，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.006 g)。

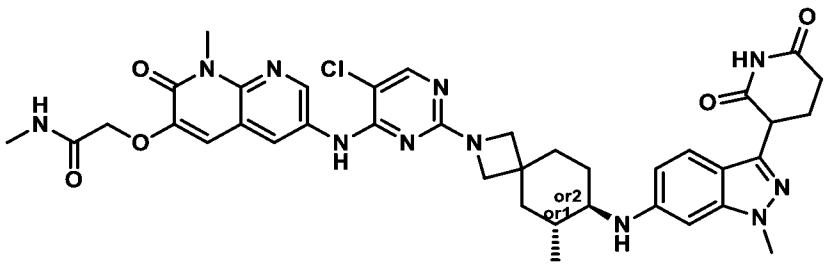
【0987】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ. 10.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 10H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.65 (t, *J* = 12.80 Hz, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H)。

【0988】 **LC-MS (ESI):** m/z = 768.47 $[M+H]^+$。

實例 55：2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 156d)



製備(6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-

2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【0989】 在 N_2 下向(6R,7R)-7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.20 g，0.29 mmol)於THF (8.0 mL)中之溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.20 g)。在室溫下於 H_2 (80 psi)壓力下攪拌反應混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在減壓下濃縮，用正戊烷洗滌，且乾燥，得到呈棕色固體狀之(6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.14 g)。

【0990】 **LC-MS (ESI):** m/z = 496.60 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-(((6R,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【0991】 向冷卻至 0°C之(6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.14 g，1.28 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加 TFA (1.40 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且用正戊烷洗滌，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-(((6R,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.2 g)。

【0992】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 396.46 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

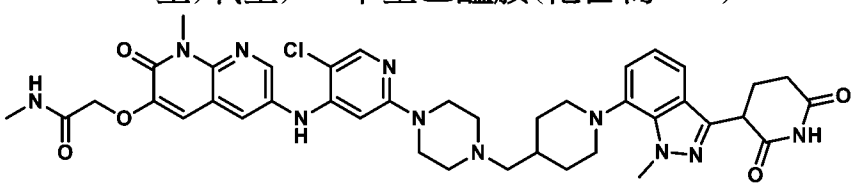
【0993】 向 3-(1-甲基-6-(((6R,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)胺基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.10 g，0.20 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基

-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.04 g，0.12 mmol)於DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.21 g，1.62 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 12 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物，乾燥，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.009 g)。

【0994】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.81 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 10H), 3.61-3.60 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 4.00 Hz, 3H), 2.59 (d, *J* = 4.00 Hz, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 4.00 Hz, 3H)。

【0995】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 768.47 $[M+H]^+$。

實例 56：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 160)



製備 4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0996】 向 5-氯-2-氟-4-碘吡啶(1.00 g，3.88 mmol)於 DMSO (10 mL)及 DIPEA

(3.43 mL，19.4 mmol)中之經攪拌溶液中添加哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.72 g，3.88 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟層析(230-400 目矽膠；10-15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈白色固體狀之 4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.71 g)。

【0997】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 424.02 $[M+H]^+$

製備 4-(5-氯-4-((8-甲基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0998】 向 4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g，1.65 mmol)及 2-((6-胺基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.65 g，2.47 mmol)於 1,4-二噁烷(14 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.61 g，4.95 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 15 分鐘。接著在氬氣下添加 Ruphos (0.08 g，0.17 mmol)及 Ruphos Pd G3 (0.07 g，0.08 mmol)。接著在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時。用乙酸乙酯(40 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 10% MeOH:DCM (250 mL)洗滌。濃縮濾液且在真空下乾燥，獲得粗產物，將其藉由逆相急驟層析(C_{18} 矽膠；20-25% 0.1%甲酸/MeCN)進行純化，得到呈白色固體狀之 4-(5-氯-4-((8-甲基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g)。

【0999】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 91.06 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1000】 在 0℃下向 4-(5-氯-4-((8-甲基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，0.26

mmol)於 DCM (1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (0.75 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，與 DCM (3 x 10 mL)共蒸餾，且乾燥，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.20 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【1001】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 458.19 $[M+H]^+$

製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇

【1002】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)及哌啶-4-基甲醇(0.92 g，7.99 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(1.95 g，5.99 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 10 分鐘。接著添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.097 g，0.10 mmol)。將混合物再次脫氣 5 分鐘。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，且經矽藻土床過濾。濃縮濾液，獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO_2，230-400 目，30-35%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色黏稠化合物之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.32 g)。

【1003】 **LC-MS (ESI):** 535.60 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1004】 向(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲醇(0.30 g，0.56 mmol)於 THF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.30 g，100% w/w)。在室溫下於 H_2 氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物 5 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 200 mL THF:DCM (1:1)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色固體狀之 3-(7-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.21 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【1005】 **LC-MS (ESI):** m/z = 357.19 $[M+H]^+$

製備 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛

【1006】 在 0°C下向 3-(7-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.56 mmol)於 DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(0.71 g，1.68 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。用 DCM (50 mL x 2)萃取反應混合物，且經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色膠黏化合物之 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛(0.25 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1007】 **LC-MS (ESI):** m/z = 355.46 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

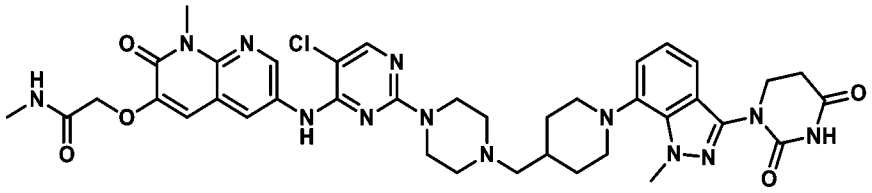
【1008】 向 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛(0.1 g，0.28 mmol)及 2-((6-((5-氯-2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.077 g，0.16 mmol)於 DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中添加 TEA (0.50 mL)。使反應混合物回流 1 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，在 0°C下用三乙醯氧基硼氫化鈉(0.17 g，0.84 mmol)處理，且在室溫下攪拌 5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.024 g)。

【1009】 **^{1}H NMR, 400 MHz, DMSO-d6:** δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.80 Hz, 2H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.36 (dd, *J* = 2.40, 6.60 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 2.67-2.60 (m, 7H), 2.39 (br s, 4H), 2.30-2.12 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H),

1.68 (br s, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H)。

【1010】 **LC-MS (ESI):** m/z = 796.49 $[M+H]^+$

實例 57：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 108)



製備 7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺

【1011】 在 0°C下將 3-溴-2-氟苯甲腈(25.00 g，124.99 mmol)於乙醇(400 mL)中之溶液用氮氣脫氣 10 分鐘，繼而添加甲肼(85%，於水溶液中) (11.52 g，249.99 mmol)。接著在 120°C下攪拌所得混合物 18 小時且在真空下濃縮，獲得殘餘物，接著將其藉由管柱層析(SiO_2；40% EtOAc/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之 7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(18.0 g)。

【1012】 **LC-MS (ESI):** m/z = 226.09 $[M+H]^+$

製備 3-((7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)胺基)丙酸

【1013】 向 7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(17.00 g，75.20 mmol)於 HCl (170 mL，2N)中之經攪拌溶液中添加丙烯酸(8.90 mL，99.52 mmol)及 TBAB (4.84 g，15.04 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C持續 18 小時。接著用冰冷水(200 mL)淬滅反應混合物且用含 10% MeOH 之乙酸乙酯(5 x 100 mL)萃取。合併經分離之有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈淡棕色半固體狀之 3-((7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)胺基)丙酸(15.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1014】 **LC-MS (ESI):** m/z = 298.03 $[M+H]^+$。

【1015】 **製備 1-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮** 向 3-((7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)胺基)丙酸(15.00 g，50.31 mmol)於乙酸(150 mL)中之經攪拌溶液中添加氰酸鈉(13.08 g，201.25 mmol)。將反應混合物加熱至 75°C持續 18 小時，繼而添加 4N HCl (180 mL)。接著再攪拌所得混合物 5 小時。用冰冷水(500 mL)淬滅反應混合物。過濾沈澱之固體，在真空下乾燥，且用正戊烷洗滌，得到呈棕色固體狀之 1-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.91 g)。

【1016】 **LC-MS (ESI):** m/z = 324.33 $[M+H]^+$。

製備 4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1017】 將 1-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.10 g，9.59 mmol)、4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(9.52 g，33.58 mmol)及 Cs_2CO_3 (15.63 g，47.96 mmol)於二噁烷(31 mL)及 DMF (15.50 mL)中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 10 分鐘。接著添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.47 g，0.48 mmol)。在微波照射下將所得混合物加熱至 120°C持續 2 小時。經矽藻土床過濾反應混合物，在真空下濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；80-90% EtOAc/石油醚)進行純化，得到呈淡棕色半固體狀之 4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.22 g)。

【1018】 **LC-MS (ESI):** m/z = 526.67 $(M+H)^+$。

製備 1-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

【1019】 在 0°C下向 4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，2.28 mmol)於 DCM (12.0 mL)中之溶液中添加 TFA (6.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。在減壓下

濃縮反應混合物且用正戊烷濕磨，得到呈淡棕色半固體狀之 1-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.95 g)。

【1020】 **LC-MS (ESI):** m/z = 426.49 $[M+H]^+$。

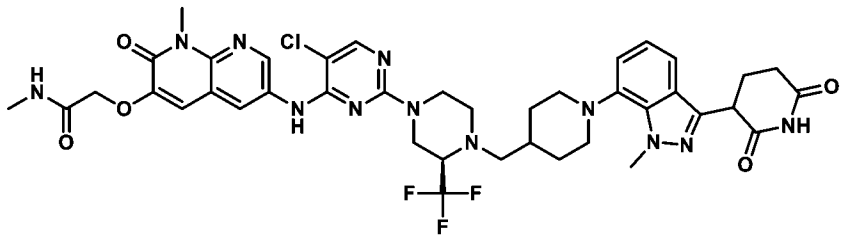
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1021】 向 1-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.50 g，1.17 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.19 g，0.47 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (3.0 mL)。攪拌反應混合物且在 100°C下加熱 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.20 g，21%)。

【1022】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.53 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 5H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.26-2.24 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H)。

【1023】 **LC-MS (ESI):** m/z = 798.50 $[M+H]^+$

實例 58. 2-((6-((5-氯-2-((3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 141a)



製備(*R*)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1024】 向容納癸硼烷(14) (230.3 mg，1.884 mmol)之一個打蘭瓶(dram vial)中裝入(*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.597 g，6.281 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.610 g，1.319 mL，6.511 mmol)。添加攪拌棒，繼而添加濕 MeOH (15.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。藉由添加 1.0 M HCl (1.5 mL)淬滅反應混合物。用 DCM (3x)萃取水層。在減壓下濃縮經合併之有機層且藉由管柱層析(0-100% (3:1 EtOAc/EtOH)/庚烷)進行純化，得到(*R*)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.390 g)。

【1025】 **LC-MS (ESI):** m/z = 486.7 $[M+H]^+$。

製備(*R*)-4-(哌啶-4-基甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1026】 向容納(*R*)-4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.393 g，4.928 mmol)之 30 mL 小瓶中添加異丙醇(6.00 mL)及乙酸乙酯(3.00 mL)。在 60°C及 20 巴下使反應混合物以 1 mL/min 之流動速率通過 H-Cube 中之 $Pd(OH)_2$ 筒，持續 3 小時。在減壓下蒸發反應混合物之揮發物。在真空下進一步乾燥所得混合物，得到(*R*)-4-(哌啶-4-基甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.673 g，4.761 mmol)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1027】 **LC-MS (ESI):** m/z = 352.5 $[M+H]^+$。

製備(*R*)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1028】 將乾燥的 $N_{2(g)}$鼓泡通過(*R*)-4-(哌啶-4-基甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲

酸三級丁酯(1.00 g，2.85 mmol)、3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(1.69 g，3.38 mmol)及 RuPhos-Pd-G3 (185 mg，221 μmol)於 THF (15.0 mL)中之混合物，持續 10 分鐘。在仍用 $N_{2(g)}$噴射溶液同時，添加 KO*t*-Bu 溶液(8.25 mL，1.00 M，於 THF 中，8.25 mmol)，且攪拌反應混合物且在 70°C下加熱 6 小時。接著用甲酸(644 μL，17.1 mmol)處理反應混合物且藉由管柱層析(0-60% (3:1 EtOAc/EtOH)/庚烷)進行純化，得到(*R*)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.480 g，1.920 mmol)。

【1029】 **LC-MS (ESI):** m/z = 671.5 $[M-Boc+H]^+$。

製備(3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1030】 將(*R*)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.475 g，1.913 mmol)於 EtOAc (10.0 mL)、iPrOH (10.0 mL)及 DMF (5.00 mL)中之溶液用 $N_{2(g)}$噴射 5 分鐘。接著向反應混合物中裝入 Pd/C (1.198 g，10 重量%，1.126 mmol)，在劇烈攪拌下用 $H_{2(g)}$噴射 10 分鐘，密封，且在 $H_{2(g)}$氛圍下升溫至 50°C持續 3 天。將反應混合物用 $N_{2(g)}$噴射 5 分鐘，再裝入 Pd/C (1.021 g，10 重量%，959.4 μmol)，接著用 $H_{2(g)}$噴射 10 分鐘。將反應容器密封且在 $H_{2(g)}$氛圍下升溫至 50°C持續 20 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土墊過濾，且用 EtOAc、MeOH、接著用 DCM 沖洗。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於最少 DMSO 中且藉由逆相管柱層析(10-100% MeCN-H_2O [+0.1%甲酸])進行純化，得到(3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(443 mg)。

【1031】 **LC-MS (ESI):** m/z = 593.4 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(4-(((*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1032】 用 TFA (1.00 mL，13.0 mmol)及 DCM (1.00 mL)之溶液處理(3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(442 mg，746 μmol)於 DCM (1.00 mL)中之溶液。在周圍溫度下攪拌反應混合物 90 分鐘。接著在減壓下濃縮混合物。將殘餘物懸浮於 DCM 中且在減壓下再次濃縮，得到 3-(1-甲基-7-(4-(((*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(416 mg)。

【1033】 **LC-MS (ESI):** m/z = 493.4 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

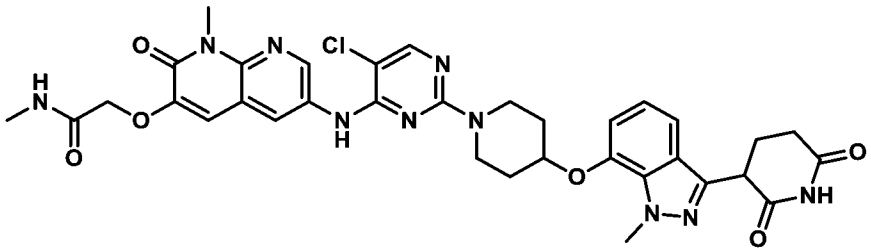
【1034】 用 DIEA (112 μL，641 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(52.5 mg，128 μmol)及 3-(1-甲基-7-(4-(((*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(93.0 mg，153 μmol)於 DMSO (0.900 mL)中之混合物。將反應混合物升溫至 110°C持續 5 小時。接著將反應物冷卻至室溫，過濾，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-((3*R*)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(54 mg)。

【1035】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.29 -

3.21 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 6H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)。

【1036】 **LC-MS (ESI):** m/z = 924.5 $[M+H]^+$。

實例 59. 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 148)



製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

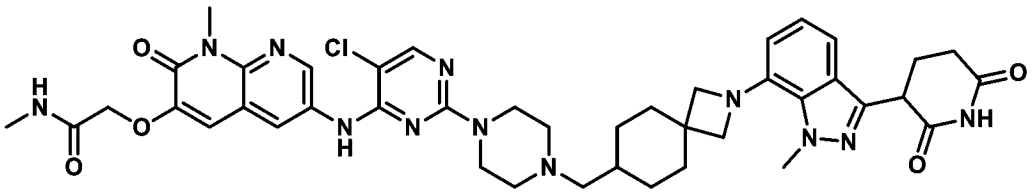
【1037】 用 DIEA (68.1 μL，391 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(40.0 mg，97.7 μmol)及 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(44.4 mg，117 μmol)於 DMSO (0.700 mL)中之混合物。將反應混合物升溫至 80°C持續 19 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(28.5 mg)。

【1038】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 4.92 - 4.81 (m, 0H), 4.59 (s, 2H),

4.31 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H)。

【1039】 **LC-MS (ESI):** m/z = 715.4 $[M+H]^+$。

實例 60. 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 149)



製備 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯

【1040】 向 4-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(0.50 g，1.39 mmol)於 1,4-二噁烷:DMF (1:1)中之經攪拌溶液中添加 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70 g，1.39 mmol)及 Cs_2CO_3 (1.36 g，4.19 mmol)。將反應物用氬氣脫氣 5 分鐘，繼而添加 RuPhos (0.13 g，0.28 mmol)及 RuPhos PdG3 (0.058 g，0.07 mmol)。攪拌所得反應混合物且在 110°C下加熱 3 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(10 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空下乾燥，獲得粗產物。藉由急驟管柱層析(46%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈淡棕色半固體狀之 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(469 mg)。

【1041】 **LC-MS (ESI):** m/z = 777.42 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-

2,6-二酮

【1042】 在氮氣氛圍下向 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(0.32 g，0.41 mmol)於 THF 中之經攪拌溶液中添加 MeOH、乙酸、DMF 及 20% $Pd(OH)_2$/碳(0.58 g，4.18 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌所得反應混合物 20 小時。用 DCM (20 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土墊過濾，且用過量含 30% THF 之 DCM (600 mL)洗滌。收集濾液且在減壓下濃縮，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(166 mg)。

【1043】 **LC-MS (ESI):** m/z = 465.57 $[M+H]^+$。

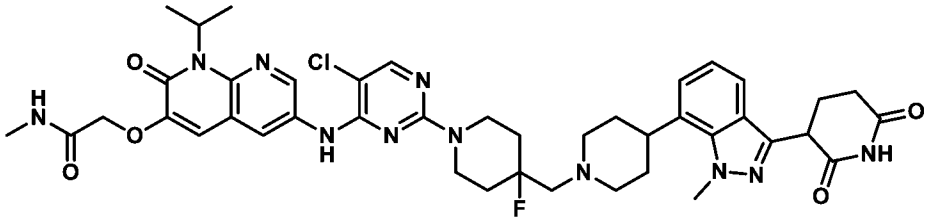
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1044】 用 DIEA (50.5 mg，68.1 μL，391 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(40.0 mg，97.7 μmol)及 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(58.8 mg，117 μmol)於 DMSO (0.700 mL)中之混合物。將反應混合物升溫至 80°C持續 19 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(20.6 mg)。

【1045】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m,

7H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 4H), 2.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 837.6 $[M+H]^+$。

實例 61：2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 161)



製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯

【1046】 用 xantphos (289 mg，500 μmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (229 mg，250 μmol)處理 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(1.55 g，5.00 mmol)、3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(2.50 g，5.00 mmol)及碳酸銫(4.89 g，15.0 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)及水(5.0 mL)中之混合物。將反應混合物配備冷凝器及氮氣入口。在 100°C下於氮氣氛圍下在加熱反應塊中攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。用 EtOAc (3 x)萃取混合物，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(20-100% EtOAc/庚烷)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(2.70 g，90%)。

【1047】 **LC-MS (ESI):** m/z = 603.3 $[M+H]^+$。

製備 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1048】 用氫氧化鈀/碳(786 mg，20 重量%，1.12 mmol)處理 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(2.70 g，4.48 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液。將氫氣(氣球)鼓泡通過溶液數分鐘，且在 50°C於氫氣氛圍下在加熱反應塊中攪拌反應混合物 24 小時。將反應混合物自熱移除且經矽藻土墊過濾。將濾液溶於 DMSO 中且經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾。藉由逆相管柱層析(10-100% MeCN (w/0.1%甲酸)/水(w/0.1%甲酸))純化濾液，得到 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.946 g，50%)。

【1049】 **LC-MS (ESI):** m/z = 427.3 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1050】 用 HCl (4 M，於二噁烷中，5.54 mL，22.2 mmol)處理 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.946 g，2.22 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之粗物質 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (899 mg，99%，98%純度)，其未經純化即用於下一步驟中。

【1051】 **LC-MS (ESI):** m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

製備 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1052】 用乙酸(269 μL，4.70 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(499 mg，2.35 mmol)處理 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (639 mg，98 重量%，1.57 mmol)、DIPEA (546 μL，3.14 mmol)及 4-氟-4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(363 mg，1.57 mmol)於 THF (20 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水稀釋反應混合物且用 EtOAc (3 x)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 DMSO 中且經 0.45 μm 親水性 PTFE

過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈淡黃色泡沫狀之 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.299 g，35%)。

【1053】 **LC-MS (ESI):** m/z = 542.3 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1054】 用 TFA (851 μL，11.0 mmol)處理 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.299 g，552 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮所得反應混合物。將殘餘物溶於甲醇中，接著在減壓下再次濃縮，得到呈淡橙色半固體狀之 3-(7-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 TFA (306 mg)，其未經純化即用於下一步驟中。

【1055】 **LC-MS (ESI):** m/z = 442.3 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

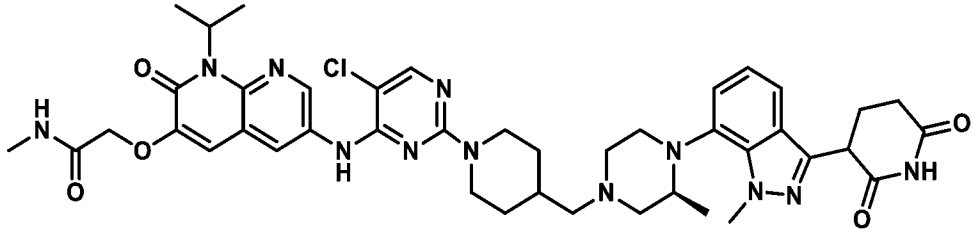
【1056】 在 80°C下於加熱反應塊中將 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(120 mg，275 μmol)、3-(7-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 TFA (153 mg，275 μmol)及 DIPEA (240 μL，1.38 mmol)於 DMSO (1.8 mL)中之混合物攪拌隔夜。經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈褐色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺甲酸(90.7 mg，

37%)。

【1057】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.23 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 5H), 2.33 (dq, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 6H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

【1058】 **LC-MS (ESI):** m/z = 842.5 $[M+H]^+$。

實例 62：2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 169a)



製備(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1059】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(3.00 g，5.99 mmol)、(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(3.60 g，17.99 mmol)及碳酸銫(5.86 g，17.99 mmol)於二噁烷(30 mL)中之經攪拌溶液用氬氣脫氣 5 分鐘，繼而添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.29 g ，0.30 mmol) 。將所得混合物加熱至 100°C且攪拌 18 小時。經矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(10%-15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色半固體狀之(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g)。

【1060】 **LC-MS (ESI):** m/z = 620.55 $[M+H]^+$

製備(S)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇

【1061】 在 0°C下向(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g，2.90 mmol)於 DCM (18 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (14.40 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡棕色半固體狀之(S)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(1.82 g)，其未經純化即用於下一步驟中。

【1062】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 430.29 $[M+H]^+$

製備(S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1063】 向(S)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(1.82 g，4.24 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.26 g，5.08 mmol)、乙酸(1.82 mL)及乙酸鈉(1.04 g，12.71 mmol)於 THF (72 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.80 g，8.47 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時，接著在室溫下攪拌 16 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(80-90%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色半固體狀之(S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.68 g)。

【1064】 **LC-MS (ESI):** m/z = 661.41 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-7-((S)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1065】 向(S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.65 g，0.98 mmol)於 THF (52 mL)

中之經攪拌溶液中添加 20% Pd $(OH)_2$/碳(1.25 g，7.87 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 18 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 30% THF 之 DCM (700 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-7-((S)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.42 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1066】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.32 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

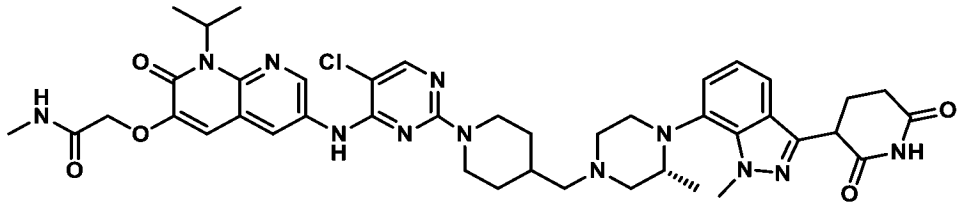
【1067】 向 3-(1-甲基-7-((S)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.21 g，0.48 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.19 mmol)於 DMSO (2.1 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.1 mL)。將混合物加熱至 100℃且攪拌 18 小時。用冰冷水(100 mL)淬滅反應混合物，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.022 g)。

【1068】 **^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.90 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.80, 8.00 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 5.93-5.96 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.80 Hz, 2H), 4.35-4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 6H), 2.89-2.92 (m, 4H), 2.64 (d, *J* = 5.60 Hz, 3H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.18-2.20 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.20 Hz, 6H), 1.36 (s, 2H),

1.24-1.22 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 3H)。

【1069】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.51 $[M+H]^+$

實例 63：2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 169b)



製備(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1070】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，3.99 mmol)及(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(3.19 g，15.96 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(3.89 g，11.97 mmol)。將混合物用氬氣脫氣 10 分鐘，繼而添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.19 g，0.19 mmol)。在 100°C下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.62 g)。

【1071】 **LC-MS (ESI):** m/z = 620.38 $[M+H]^+$

製備(R)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇

【1072】 將(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.62 g，1.0 mmol)於 DCM (12.4 mL)中之經攪拌溶液冷卻至 0°C，繼而添加 TFA (6.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與乙醚共蒸餾。用正戊烷洗滌粗產物，獲得呈粉紅色半固體狀

之(R)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(0.40 g)。

【1073】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 430.48 $[M+H]^+$

製備(R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1074】 在 0°C下向(R)-6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(0.4 g，0.93 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.18 g，0.74 mmol)於 THF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.4 mL)及乙酸鈉(0.22 g，2.79 mmol)。攪拌混合物 2 小時，繼而添加 $NaBH(OAc)_3$ (0.59 g，2.79 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。用冰冷水(10 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (3 x 10mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下乾燥，得到粗產物，將其藉由管柱層析(10%甲醇/DCM)進行純化，得到呈粉紅色半固體狀之(R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.28 g)。

【1075】 **LC-MS (ESI):** m/z = 661.63 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-7-((R)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1076】 向(R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.28 g，0.42 mmol)於 THF (5.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.35 g，2.54 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 16 小時。用 THF 稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾且用過量含 20% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且濃縮，得到呈棕色半固體狀之 3-(1-甲基-7-((R)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.26 g)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

【1077】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 439.51 $[M+H]^+$

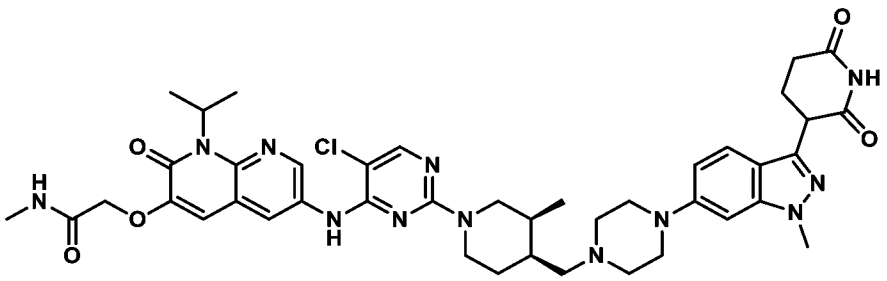
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1078】 向 3-(1-甲基-7-((R)-2-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.13 g，0.29 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.038 g，0.08 mmol)於 DMSO (1.3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.60 mL，2.32 mmol)。在 100℃下攪拌混合物 6 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，過濾且在真空下乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.017 g)。

【1079】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (d, J = 10.40 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 3.01-2.75 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 5H), 2.33-2.20 (m, 5H), 1.90-1.57 (m, 4H),1.58-1.57 (m, 6H), 1.07-1.06 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)。

【1080】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.52 $[M+H]^+$

實例 64：2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 176a)



製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑

【1081】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)、哌嗪(0.17 g，1.99 mmol)及碳酸銫(1.95 g，5.99 mmol)於二噁烷(20.0 mL)中之溶液用氬氣吹掃 15 分鐘。此後，添加 Ruphos (0.09 g，0.20 mmol)及 RuPhos Pd G3 (0.08 g，0.10 mmol)。將混合物加熱至 100°C且攪拌 16 小時。經矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(15-20%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡棕色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(0.51 g)。

【1082】 **LC-MS (ESI):** m/z = 606.75 $[M+H]^+$

製備(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1083】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(0.45 g，0.02 mmol)、(3S,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.22 g，0.02 mmol)及 DIPEA (1.10 mL，6.23 mmol)於 DMF (4.50 mL)中之經攪拌溶液中添加 HATU (0.50 g，1.33 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物，且過濾沈澱之固體且在減壓下乾燥，獲得粗產物，將其用乙醚(20 mL)濕磨且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.51 g)。

【1084】 **LC-MS (ESI):** m/z = 731.46 $[M+H]^+$

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1085】 在 0°C下向(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g，0.02 mmol)於 THF (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 BH_3-DMS (純的) (2.5 mL)。在室溫下攪拌混合物 7 小時。用甲醇(100 mL)淬滅反應混合物且在減壓下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(20%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)進行純化，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.45 g)。

【1086】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.53 $[M+H]^+$

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1087】 向(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.36 g，0.50 mmol)於 THF (108.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(1.08 g)。在室溫下於氫氣氛圍(帕爾，80 psi)下攪拌混合物 18 小時。用 THF (200 mL)稀釋反應物，經矽藻土墊過濾，且用過量含 40% THF 之 DCM (800 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物，將其用正戊烷(50 mL)濕磨且在真空下乾燥，得到呈淡棕色半固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.22 g)。

【1088】 **LC-MS (ESI):** m/z = 539.67 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1089】 向(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌

嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.22 g，0.41 mmol)於 DCM (6.60 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.20 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物，將其用 DEE (10 mL)濕磨。過濾沈澱之固體且在真空下濃縮，得到呈淡棕色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.17 g，TFA 鹽)。

【1090】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.61 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

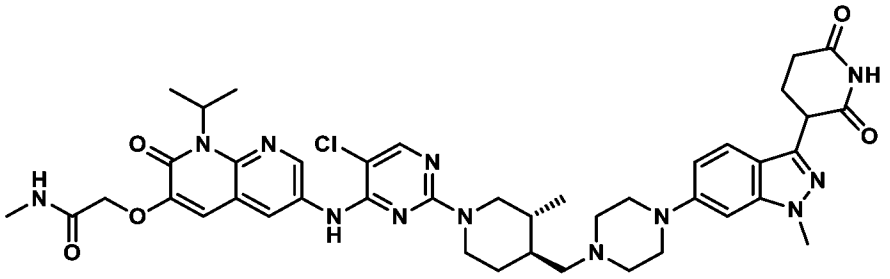
【1091】 向 3-(1-甲基-6-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.14 mmol)於 DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.0 mL)。將混合物加熱至 100℃且攪拌 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(20 mL)中，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.049 g)。

【1092】 **LC-MS (ESI):** m/z = 837.46 $[M-H]^-$

【1093】 **^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (br s, 4H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 6H), 2.29-2.28 (m, 4H), 2.21-1.91 (m,

2H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.46-1.41 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 2H)。

實例 65：2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 176b)



製備(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1094】 向(3R,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.45 g，1.85 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(0.93 g，1.85 mmol)於 DMF (4.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.5 mL，14.8 mmol)及 HATU (1.0 g，2.77 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。完成後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物且用冷水(3 x 20 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由使用正戊烷濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.20 g)。

【1095】 **LC-MS (ESI):** m/z = 731.85 $[M+H]^+$

製備(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1096】 向(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.64 mmol)於 THF (24 mL)中之經攪拌溶液中添加含 2.0 M 硼烷二甲硫醚溶液之 THF (24 mL)。在室溫下攪拌反

應混合物 8 小時。用甲醇淬滅反應混合物且在減壓下蒸發。將所得殘餘物溶解於甲醇中且在 80°C下回流 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.8 g)。

【1097】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.5 $[M+H]^+$

製備(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1098】 向(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.55 mmol)於 THF (12.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(0.40 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 50% THF 之乙酸乙酯(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到呈棕色半固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g)。

【1099】 **LC-MS (ESI):** m/z = 539.61 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1100】 向(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.56 mmol)於 DCM (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (1.5 mL)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且在減壓下與石油醚(2 x 10)共蒸餾，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-

基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.24 g)。

【1101】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.45 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

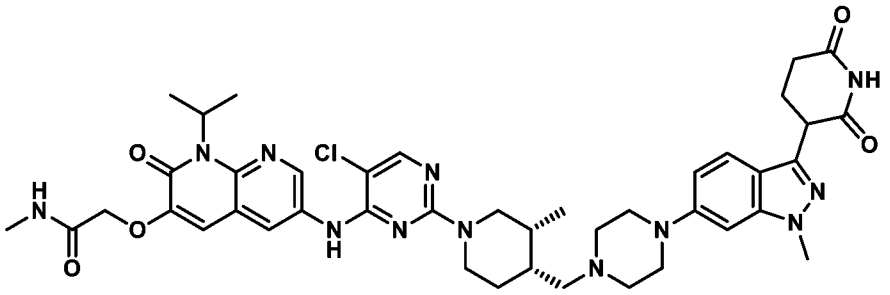
【1102】 向 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.10 g，0.23 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.03 g，0.07 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.2 mL，1.14 mmol)。在 100°C下攪拌所得反應混合物 6 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(38 mg)。

【1103】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.51 $[M+H]^+$

【1104】 **^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 7H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

實例 66：2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-

1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 176c)



製備(3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1105】 在 0°C下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(1.0 g，1.97 mmol)及(3R,4R)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.48 g，1.97 mmol)於 DMF (10mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (1.79 g，13.84 mmol)，繼而添加 HATU (1.12 g，2.96 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時。用冷水(20 mL)淬滅反應混合物，且過濾固體且在減壓下乾燥，獲得呈白色固體狀之(3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g)。

【1106】 **LC-MS (ESI):** m/z = 731.5 $[M+H]^+$

製備(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1107】 在 0°C下向(3R,4R)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，1.77 mmol)於 THF (39 mL)中之經攪拌溶液中添加 BH_3-DMS (104 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物 16 小時。用甲醇(100 mL)緩慢淬滅反應物且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色半固體狀之(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g)。

【1108】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.53 $[M+H]^+$

製備(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1109】 在氮氣氛圍下向(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.67 mmol)於 THF (48 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀/碳(4.69 g)。在室溫下於 80 psi 氫氣氛圍下攪拌反應混合物 16 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用含 20% THF 之 DCM (3 x 100 mL)洗滌。濃縮經合併之有機層，得到粗產物，將其藉由用乙醚繼之以正戊烷濕磨進行純化，得到呈棕色半固體狀之(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.62 g)。

【1110】 **LC-MS (ESI):** m/z = 539.65 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1111】 向(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.68 g，1.26 mmol)於 DCM (6.8 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.77 mL，10.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空下濃縮反應混合物，得到粗化合物，將其用乙醚(5 mL)濕磨，得到呈棕色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.5 g)。

【1112】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.28 $[M+H]^+$

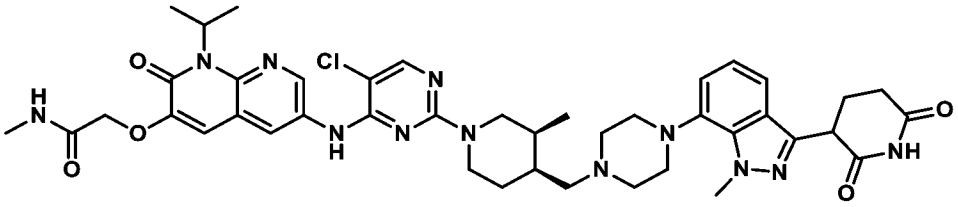
製備 2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1113】 向 3-(1-甲基-6-(4-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g，0.76 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.045 g，0.45 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.49 g，6.08 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈淡棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.0157 g)。

【1114】 **1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 4H), 3.09 (d, *J* = Hz, 1H), 2.94-2.64 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 9H), 2.31-2.13 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 2H),1.57-1.39 (m, 9H), 0.77 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

【1115】 **LC-MS (ESI):** m/z = 837.43 $[M-H]^-$

實例 67：2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 177a)



製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1116】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)及哌嗪(0.17 g，2.0 mmol)及碳酸銫(1.95 g，5.99 mmol)於 1,4-二噁烷(20.0 mL)中之溶液用氬氣吹掃 10 分鐘。接著添加 Pd-PEPPSI-iHeptCl (0.10 g，0.10 mmol)且加熱至 100°C持續 12 小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物且用水(30 mL)淬滅。經無水 Na_2SO_4 乾燥經分離之有機層，過濾，且在真空下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟管柱層析(20%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡棕色半固體狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.70 g)。

【1117】 **LC-MS (ESI):** m/z = 506.55 $[M+H]^+$

製備(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1118】 在 0°C下向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.77 g，1.86 mmol)及(3S,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.45 g，1.86 mmol)於 DMF (9.40 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.30 mL，13.01 mmol)，繼而添加 HATU (1.06 g，2.79 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(20 mL)中，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，獲得粗產物。用正戊烷(20 mL)濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.50 g)。

【1119】 **LC-MS (ESI):** m/z = 731.73 $[M+H]^+$

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1120】 在 0°C下向(3S,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.37 mmol)於 THF

(10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 BH_3.DMS (10.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 18 小時。用甲醇(30 mL)淬滅反應混合物且在 80°C下加熱 18 小時。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物，將其用正戊烷(20 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.80 g)。

【1121】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.71 [M+H]+

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1122】 向(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.54 g，0.75 mmol)於 THF (100.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/C (2.0 g，400% w/w)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 18 小時。用 DCM (100 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土床過濾，將其用過量 30% THF:DCM (500 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物，將其用正戊烷(100 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.35 g)。

【1123】 **LC-MS (ESI):** m/z = 539.44 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-7-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1124】 在 0°C下向(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.55 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (3.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物，將其用正戊烷(10 mL)濕磨，得到呈淡棕色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-

3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)。

【1125】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.51 $[M+H]^+$

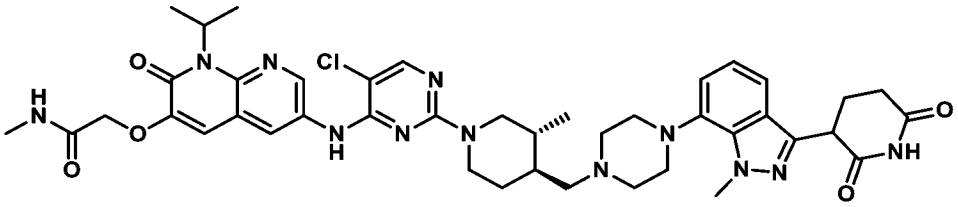
製備 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1126】 向 3-(1-甲基-7-(4-(((3S,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.45 g，1.03 mmol)及 DIPEA (4.50 mL)於 DMSO (9.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.09 g，0.20 mmol)。在 100°C下攪拌混合物 18 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(20 mL)中，且過濾沈澱之固體並在真空下乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.05 g)。

【1127】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.20, 7.20 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.32-3.22 (m, 4H), 3.09-3.096 (m, 4H), 2.66 (d, *J* = 8.80 Hz, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.39-1.36 (m, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。

【1128】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.52 $[M+H]^+$

實例 68：2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 177d)



製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑

【1129】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(5.0 g，9.99 mmol)及哌嗪(5.0 g，19.98 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(9.76 g，29.97mmol)。將混合物用氬氣脫氣 15 分鐘，繼而添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.48 g，0.49 mmol)。在 100°C下攪拌混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(3.0 g)。

【1130】 **LC-MS (ESI):** m/z = 506.65 $[M+H]^+$

製備(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1131】 向(3R,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.48 g，1.97 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑(1.0 g，1.97 mmol)於 THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (1.37 mL，7.88 mmol)。攪拌混合物 10 分鐘，繼而在 0°C下添加 HATU (108 mg，0.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。完成後，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應物質且用冷水(3 x 20 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由使用正戊烷濕磨粗物質，得到呈灰白色固體狀之(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g)。

【1132】 **LC-MS (ESI):** m/z = 731.77 $[M+H]^+$

製備(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1133】 向(3R,4S)-4-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，1.77 mmol)於 THF (26 mL)中之經攪拌溶液中添加含 2.0 M 硼烷二甲硫醚溶液之 THF (26 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 8 小時。用甲醇淬滅反應混合物且在減壓下蒸發。接著將殘餘物溶解於甲醇中且在 80°C下回流 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.9 g)。

【1134】 **LC-MS (ESI):** m/z = 717.75 $[M+H]^+$

製備(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1135】 向(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.90 g，1.25 mmol)於 THF (45.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/碳(50%水分，濕的) (3.6 g)。在室溫下於氫氣氛圍(80 Psi)下攪拌混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用含 50% THF 之乙酸乙酯(200mL)洗滌。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到呈棕色半固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【1136】 **LC-MS (ESI):** m/z = 539.67 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-7-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1137】 向(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，1.11 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (6.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且在減壓下與石油醚共蒸餾，得到粗產物，將其藉由使用乙醚濕磨，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.4 g)。

【1138】 **LC-MS (ESI):** m/z = 439.55 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

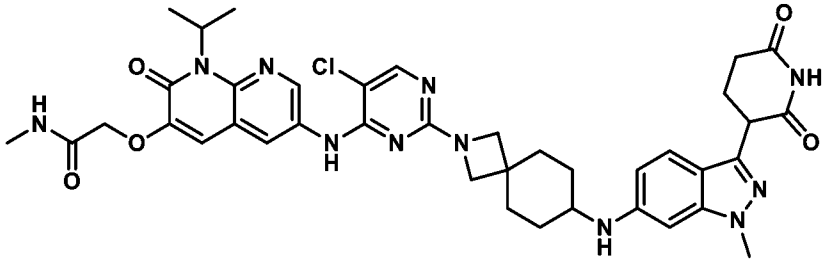
【1139】 向 3-(1-甲基-7-(4-(((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)於 DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g，0.13 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g)。

【1140】 **LC-MS (ESI):** m/z = 839.48 $[M+H]^+$

【1141】 **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.351 (br, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 8H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.59-

2.58 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 3H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H),1.47-1.45 (m, 1H), 1.30-1.29 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

實例 69：2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 182)



製備 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1142】 向 7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(2 g，8.36 mmol)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(2.16 g，8.36 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (2.66 g，12.54 mmol)及 AcOH (50.19 mg，835.74 μmol，47.84 μL)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。用 H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 3/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.4 g，7.06 mmol)。

【1143】 **LC-MS (ESI):** m/z = 482.2 $[M+H]^+$

製備 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1144】 向 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.4 g，7.06 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 HCl/

二噁烷(10 mL)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH = 1/0 至 5/1)純化殘餘物。獲得呈灰色固體狀之 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.5 g，3.74 mmol)。

【1145】 **LC-MS (ESI):** m/z = 382.2 $[M+H]^+$

【1146】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (d, J = 9.6 Hz, 5H), 1.69 - 1.52 (m, 5H), 1.27 - 1.25 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 1H), 0.78 - 0.68 (m, 1H), 0.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)

製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

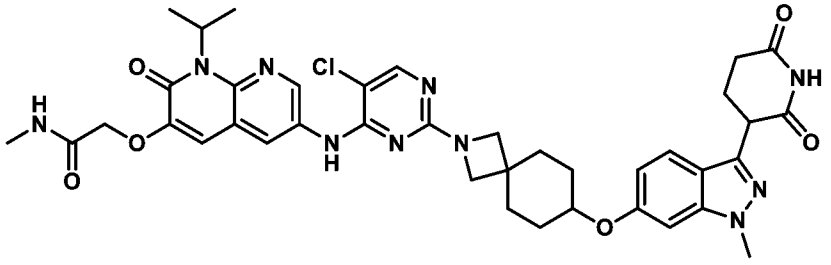
【1147】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(50 mg，114.34 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(46.28 mg，457.37 μmol，63.66 μmol)及 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(52.34 mg，137.21 μmol)。在 100℃下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (20 mL)稀釋反應混合物，接著用乙酸乙酯(60 mL)萃取混合物。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(17.6 mg，20.70 μmol)。

【1148】 **LC-MS (ESI):** m/z = 782 $[M + H]^+$

【1149】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.06 - 5.88 (m, 1H), 5.76 - 5.67 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 6H), 2.74 - 2.57 (m, 6H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 4H), 1.70 - 1.54 (m, 7H), 1.33 - 1.15 (m, 3H)

實例 70：2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(化合物 183)



製備 7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1150】 將 7-羥基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(2 g，8.29 mmol)及 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(3.99 g，9.12 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中添加 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(2.00 g，8.29 mmol)。在 120℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(2.1 g，3.18 mmol)。

【1151】 **LC-MS (ESI):** m/z = 661.4 $[M+H]^+$

製備 7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1152】 將 7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(2.1 g，2.86 mmol)於 2,2,2-三氟乙醇(45 mL)及 AcOH (17.18 mg，286.02 μmol，16.37 μL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 N_2 氛圍下向此混合物中添加 Pd/C (760.95 mg，715.04 μmol，10%純度)。將混合物用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下攪拌 6 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(1 g，2.07 mmol)。

製備 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基氧基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1153】 向 7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.4 g，7.06 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(10 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(DCM/MeOH = 1/0 至 5/1)純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基氧基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.5 g，3.74 mmol)。

【1154】 **LC-MS (ESI):** m/z = 383.2 $[M+H]^+$

【1155】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.85 (s, 1H), 9.02 (br d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (br d, J = 3.6 Hz, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H)

製備 2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜

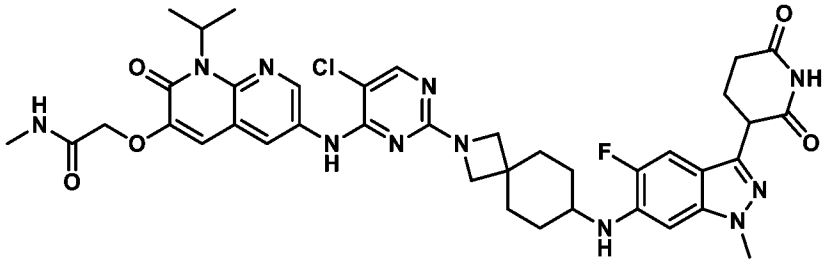
螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

【1156】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(300 mg，686.06 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基氧基)-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(314.86 mg，823.27 μmol)及 N,N-二乙基乙胺(277.69 mg，2.74 mmol，381.96 μL)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(DCM:MeOH = 5/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(400 mg，480.04 μmol)。

【1157】 **LC-MS (ESI):** m/z = 783.7 $[M+H]^+$

【1158】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 - 5.91 (m, 1H), 5.75 (s, 3H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 6H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例 71：2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(化合物 184)



製備 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑

【1159】 向 6-溴-5-氟-1H-吲唑(20 g，93.01 mmol)於二噁烷(200 mL)及 H_2O (60 mL)中之溶液中添加 KOH (7.83 g，139.52 mmol，46.51 mL)及 I_2 (35.41 g，139.52 mmol，28.10 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除二噁烷。用 H_2O (2000 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(2000 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑(31 g，90.93 mmol)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1160】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

製備 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-吲唑

【1161】 在 0°C下將 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑(25 g，73.33 mmol)、MeI (20.82 g，146.66 mmol，9.13 mL)及 NaH (4.40 g，110.00 mmol)於 DMF (250 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (40 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O (300 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(900 mL)萃取。用 NaCl (900 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(15 g，40.99 mmol)。

【1162】 **LC-MS (ESI):** m/z = 354.9 $[M+H]^+$

製備 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑

【1163】 將 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(15 g，42.26 mmol)、2,6-二苯甲氧基-

3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(17.64 g，42.26 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.09 g，4.23 mmol)及 Cs_2CO_3 (41.31 g，126.78 mmol)於 THF (150 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物分配於 H_2O (200 mL)與乙酸乙酯(600 mL)之間。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑(9.5 g，17.96 mmol)。

【1164】 **LC-MS (ESI):** m/z = 518.1 $[M+H]^+$。

製備 7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1165】 在-20°C下將 7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(14 g，58.50 mmol)、NH_4OAc (18.04 g，234.01 mmol)、$NaBH_4$ (4.43 g，117.00 mmol)於 iPrOH (150 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (60 mL)淬滅反應混合物，接著用 H_2O (300 mL)稀釋。用乙酸乙酯(900 mL)萃取混合物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 10°C下用 DCM 濕磨粗產物 30 分鐘，得到呈白色固體狀之 7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(14 g，58.25 mmol)。

製備 7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1166】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑(9.5 g，18.33 mmol)、7-胺基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(6.61 g，27.49 mmol)、tBuONa (3.70 g，38.49 mmol)、BINAP (2.28 g，3.67 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (1.68 g，1.83 mmol)於二噁烷(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 95°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 5 小時。將反應混合物分配於 H_2O (400 mL)與乙酸乙酯(1200 mL)之間。分離有機相，用乙酸乙酯(1200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃

縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-48%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(10 g，12.54 mmol)。

【1167】 **LC-MS (ESI):** m/z = 678.3 $[M+H]^+$

製備 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1168】 將 7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(9.5 g，14.02 mmol)、Pd/C (14.92 g，14.02 mmol，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (9.84 g，14.02 mmol，20%純度)及 AcOH (2.52 g，42.05 mmol，2.41 mL)於 CF_3CH_2OH (100 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(6 g，11.53 mmol)。

【1169】 **LC-MS (ESI):** m/z = 500.2 $[M+H]^+$

製備 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-5-氟-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1170】 在 25°C下將 7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(6 g，12.01 mmol)於 TFA (6 mL)及 DCM (18 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色油狀之 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-5-氟-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(4 g，9.31 mol)。

【1171】 **LC-MS (ESI):** m/z = 661.3 $[M+H]^+$

【1172】 **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), .91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 2.32 - 2.23 (m,

H), 2.17 - 2.04 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H)。

製備 2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

【1173】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基乙醯胺(50 mg，114.34 μmol)及 3-[6-(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基胺基)-5-氟-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(54.81 mg，137.21 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 Et_3N (46.28 mg，457.37 μmol，63.66 μL)。在 100℃下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(13.71 mg，16.05 μmol)。

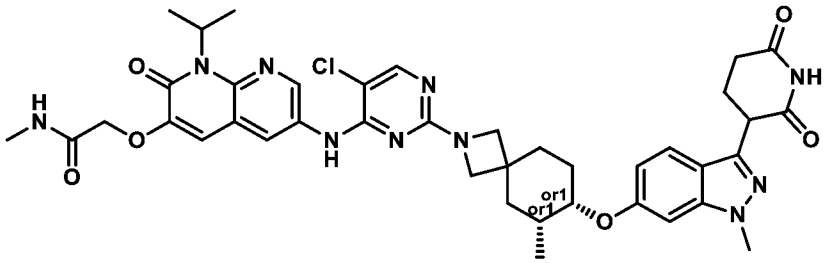
【1174】 **LC-MS (ESI):** m/z = 800.3 $[M+H]^+$。

【1175】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 - 8.43 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.31 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 4H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (d, J = 10.4 Hz, 5H), 1.67 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.49 - 1.32 (m, 3H)。

實例 72：2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫

-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 185a)



製備(6R,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1176】 向(6R,7R)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(567.11 mg，2.35 mmol)及 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(856.64 mg，1.96 mmol)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(6R,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(320 mg，469.45 μmol)。

【1177】 **LC-MS (ESI):** m/z = 675.7 $[M + H]^+$

製備(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1178】 在 N_2 氛圍下向(6R,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，444.56 μmol)於 CF_3CH_2OH (3 mL)中之溶液中添加 Pd/C (473.10 mg，444.56 μmol，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (312.16 mg，444.56 μmol，20%純度)及 CH_3COOH (2.67 mg，44.46 μmol，2.54 μL)。在 25°C下於 H_2 下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(64%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮

雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，394.69 μmol)。

【1179】 **LC-MS (ESI):** m/z = 497.3 $[M+H]^+$

製備 3-[1-甲基-6-[[(6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1180】 向(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，402.74 μmol，1 當量)於 DCM (2.5 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，2.00 mL)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-[[(6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(170 mg，394.47 μmol)。

【1181】 **LC-MS (ESI):** m/z = 397.4 $[M+H]^+$

【1182】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ = 10.87 (s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.63 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.15 (br dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.98 (br d, J = 6.4 Hz, 3H)

製備 2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1183】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(50 mg，114.34 μmol，1 當量)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 3-[1-甲基-6-[[(6R,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-

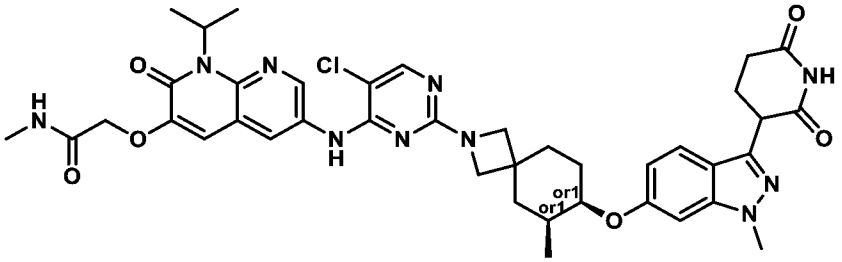
2,6-二酮(45.34 mg，114.34 μmol)及 TEA (46.28 mg，457.37 μmol，63.66 μL)。在100℃下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (18.46 mg，22.92 μmol)。

【1184】 **LC-MS (ESI):** m/z = 797.4 $[M + H]^+$

【1185】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)** δ = 10.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 6.04 - 5.91 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 5H), 2.33 (s, 1H), 2.15 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

實例 73：2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 185b)



製備(6S,7R)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1186】 將(6S,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.96 mmol)、3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(1.03 g，2.35 mmol)及 2-(三丁基亞磷烷基)乙腈(519.85 mg，2.15 mmol)於甲苯(6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除甲苯。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(6S,7R)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(0.52 g，770.57 μmol)。

【1187】 **LC-MS (ESI):** m/z = 675.4 $[M+H]^+$

製備(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1188】 將(6S,7R)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(500 mg，740.93 μmol)、Pd/C (236.55 mg，222.28 μmol，10%純度)、AcOH (4.45 mg，74.09 μmol，4.24 μL)於 CF_3CH_2OH (6 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-65%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，382.60 μmol)。

【1189】 **LC-MS (ESI):** m/z = 497.5 $[M+H]^+$

製備 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1190】 在 25°C下將(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，402.74 μmol)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(155 mg，387.03 μmol)。

【1191】 **LC-MS (ESI):** m/z = 397.3 $[M+H]^+$

【1192】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.74 - 8.52 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.79 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

製備 2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1193】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基乙醯胺(50 mg，114.34 μmol)及 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(54.40 mg，137.21 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 Et_3N (46.28 mg，457.37μmol，63.66 μL)。在 100°C下攪拌

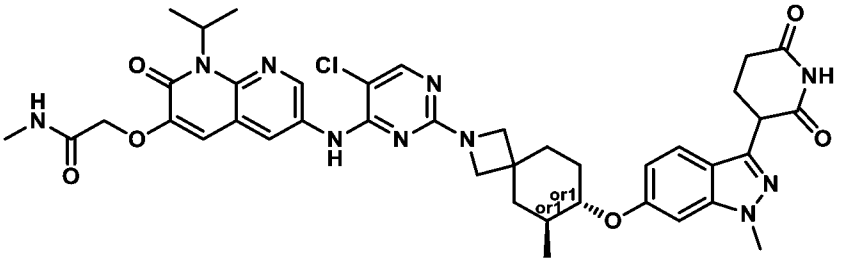
混合物 2 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (25.75 mg，30.81 μmol)。

【1194】 **LC-MS (ESI):** m/z = 797.3 $[M+H]^+$。

【1195】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 - 10.69 (m, 1H), 9.11 - 8.94 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.13 - 5.68 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 5H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

實例 74：2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 185c)



製備 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1196】 在 N_2 下向 LiHMDS (55.935 g，334.28 mL，1 M，334.28 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加 7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(4.0 g，167.14 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液。在-78°C下攪拌所得混合物 1 小時，繼而添加碘甲烷(47.448 g，20.8 mL，334.28 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(70 mL × 3)萃取。用鹽水(70 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(27 g，0.11 mol)。

【1197】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 3.83 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 4.4,13.6 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

製備 7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1198】 在 0°C下向 6-甲基-7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(26 g，102.63 mmol)於 MeOH (300 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (11.65 g，307.89 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1.5 小時。用 NH_4Cl (500 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(90 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 6/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-

2-甲酸三級丁酯(6.8 g，21.54 mmol)。

【1199】 **LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

【1200】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 3.69 - 3.48 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 1H),1.43 (s, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 3H), 1.01 (br d, J = 6.0 Hz, 3H)

製備(6S,7R)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯、(6R,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯、(6S,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯及(6R,7R)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1201】 藉由 SFC 分離 7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯之立體異構物(2.6 g，10.18 mmol)，得到(6S,7R)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(622 mg，2.31 mmol)、(6R,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(1.17 g，4.20 mmol)、(6S,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.3 g，12.76 mmol)及(6R,7R)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(3.3 g，12.80 mmol)。

【1202】 **LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

【1203】 **LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

【1204】 **LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

【1205】 **LC-MS (ESI):** m/z = 200.2 $[M+H]^+$

【1206】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 5H), 1.36(s, 9H), 0.85 (br d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【1207】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 5H), 1.36(s, 9H), 0.88 - 0.81 (m, 3H)。

【1208】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.85 (tt, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 1.83- 1.63 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.22 - 1.02 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【1209】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.79 - 1.65(m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.21 - 1.02 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

製備(6S,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1210】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1 g，2.00 mmol，1當量)、(6S,7S)-7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(1.02 g，4.00 mmol)、Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (22.42 mg，19.98 μmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (39.77 mg，99.92 μmol)、奎寧環(22.22 mg，199.85 μmol)及 TMP (564.58 mg，4.00 mmol，678.58 μL)於 MeCN (33 mL)中之混合物用氮氣吹掃三次。接著用石蠟膜密封反應小瓶，置於距一個藍色 LED 2 cm 處，且在 25°C下照射 14 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(6S,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(1.4 g，1.66 mmol)。

【1211】 **LC-MS (ESI):** m/z = 675.5 $[M+H]^+$。

【1212】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 7.30 - 7.28 (m,1H), 6.64 - 6.53 (m, 2H), 5.43 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (s, 5H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.00 - 0.95 (m, 3H)。

製備(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1213】 在 N_2 氛圍下向(6S,7S)-7-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(1.30 g，1.93 mmol)於 CF_3CH_2OH (13 mL)中之溶液中添加 Pd/C (615.03 mg，577.93 μmol，10%純度)及 AcOH (11.57 mg，192.64 μmol，11.03 μL)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(60-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，792.92 μmol)。

【1214】 **LC-MS (ESI):** m/z = 497.4 $[M+H]^+$

【1215】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

製備 3-[1-甲基-6-[[(6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1216】 向(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，805.48 μmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈無色膠狀之 3-[1-甲基-6-[[(6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(590 mg，粗物質，TFA)。

【1217】 **LC-MS (ESI):** m/z = 397.3 $[M+H]^+$

製備 2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]

氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

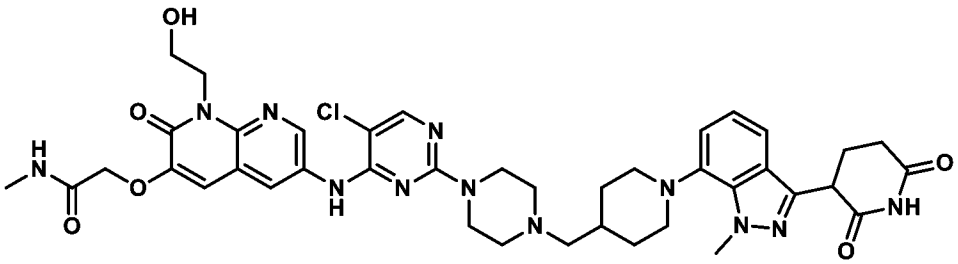
【1218】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(100 mg，228.69 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 TEA (92.56 mg，914.75 μmol，127.32 μL)及 3-[1-甲基-6-[[(6S,7S)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(136.01 mg，343.03 μmol)。在 100°C 下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[(6S,7S)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7S)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (76 mg，95.32 μmol)。

【1219】 **LC-MS (ESI):** m/z = 797.5 $[M+H]^+$。

【1220】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.44 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.81 - 6.66 (m, 1H), 6.06 - 5.87 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 6H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.00 - 0.99 (m, 3H)。

實例 75：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-

萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 186)



製備 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【1221】 向 5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20.0 g，0.13 mol)及碳酸鉀(44.16 g，0.32 mol)於 DMF (400 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(44.85 g，0.32 mol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。將冰冷水(1000 mL)緩慢添加至反應混合物中，且過濾所得沈澱物並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(30 g)，其按原樣用於下一步驟。

【1222】 **LC-MS (ESI):** m/z = 222.03 $[M+H]^+$

製備 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮

【1223】 在 0°C下向 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(20.0 g，0.09 mol)於丙酮(170 mL)、乙酸(640 mL)及 H_2O (200 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加 CrO_3 (117.16 g，1.17 mol)。在室溫下攪拌混合物 0.5 小時。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (500 mL x 4)萃取。合併經分離之有機層，用鹽水(200 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(20 g)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟。

【1224】 **LC-MS (ESI):** m/z = 270.20 $[M+H_2O]^+$

製備 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【1225】 在 0°C下向 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,3-二酮(20.0 g，0.08 mol)於 EtOH (400 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(23 mL，0.17

mol)及三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，於乙醚中) (17 mL，0.17 mol)。在室溫下攪拌混合物 4 小時。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗物質 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(5.0 g)，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟。

【1226】 **LC-MS (ESI):** m/z = 266.03 $[M+H]^+$

製備 3-羥基-1-(2-羥乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【1227】 在 0°C下向 3-羥基-1-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(5.0 g，0.018 mol)於 DCM (100 mL)中之經攪拌溶液中添加 BBr_3 (1M，於 DCM 中，2.8 mL，0.028 mol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。用冷水(500 mL)淬滅反應物且用含 10% MeOH 之 DCM (300 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈固體狀之 3-羥基-1-(2-羥乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.0 g)。

【1228】 **LC-MS (ESI):** m/z = 251.99 $[M+H]^+$

製備 1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

【1229】 向 3-羥基-1-(2-羥乙基)-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.0 g，0.0079 mol)於 THF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加咪唑(0.644 g，0.0095 mol)及 TBDMS-Cl (1.43 g，0.0095 mol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。用冷水(250 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱層析(SiO_2，100-200 目；0-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.25 g)。

【1230】 **LC-MS (ESI):** m/z = 366.15 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1231】 在 0°C下向 1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-羥基-6-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.25 g，0.68 mol)於 DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.332 g，1.02 mol)及 2-溴-N-甲基乙醯胺(0.123 g，0.816 mol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。將冰水(100 mL)添加至反應混合物中且過濾所得沈澱物並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.2 g)。

【1232】 **LC-MS (ESI):** m/z = 437.18 $[M+H]^+$

製備 2-((6-胺基-1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1233】 在室溫下向 2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-硝基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.2 g，0.45 mmol)於 MeOH (4 mL)中之經攪拌懸浮液中添加鐵(0.256 g，4.58 mol)及氯化銨(0.244 g，4.58 mmol)。在 80°C下加熱混合物 4 小時。用冷水(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，得到呈固體狀之 2-((6-胺基-1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g)。

【1234】 **LC-MS (ESI):** m/z = 407.46 $[M+H]^+$

製備 2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1235】 在室溫下向 2-((6-胺基-1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g，0.36 mmol)於 DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL，2.16 mol)及 2,4,5-三氯嘧啶(0.806 g，0.468 mmol)。在 110°C下攪拌混合物 16 小時。將冰冷水(100 mL)

添加至反應混合物中，且過濾所得沈澱物並在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.15 g)。

【1236】 **LC-MS (ESI):** m/z = 553.47 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1237】 在 0°C下向 2-((1-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.150 g，0.27 mmol)於 THF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 TBAF (1M，於 THF 中) (0.4 mL，0.40 mmol)。在室溫下攪拌混合物 4 小時。添加冰冷水(50 mL)，且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.06 g)。

【1238】 **LC-MS (ESI):** m/z = 437.01 $[M-H]^-$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1239】 在室溫下向 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (1.5 mL)中之經攪拌懸浮液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.19 mL，1.08 mol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.048 g，0.12 mmol)。在 110°C下加熱反應物質且攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應物，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-

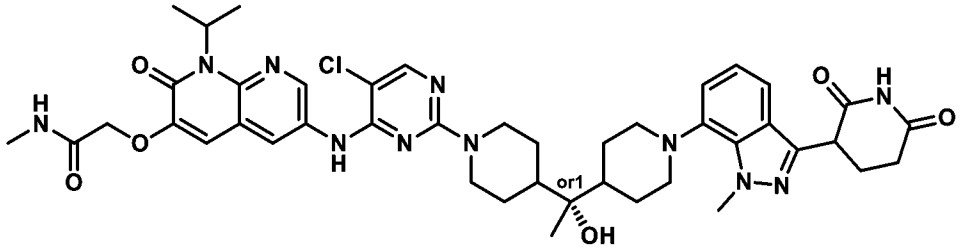
基)嘧啶-4-基)胺基)-1-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.006 g)。

【1240】 **^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.22-6.87 (m, 4H), 4.89 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.20-3.33 (m, 3H), 2.75-260 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H)。

【1241】 **LC-MS (ESI):** m/z = 827.47 $[M+H]^+$

實例 76：2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 194a)



製備 4-((吡啶-2-基硫基)羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1242】 向 1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-甲酸(10.0 g，37.98 mmol)及 1,2-二(吡啶-2-基)二硫烷(9.2 g，41.77 mmol)於 MeCN (200 mL)中之經攪拌溶液中添加三苯基膦(10.90 g，41.77 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(20%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色液體狀之 4-((吡啶-2-基硫基)羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(8.0 g)。

【1243】 **LC-MS (ESI):** m/z = 357.40 $[M+H]^+$

製備 4-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1244】 向 4-((吡啶-2-基硫基)羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(8.0 g，22.44 mmol)、哌啶-1,4-二甲酸 1-(三級丁酯) 4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)酯(8.40 g，22.44 mmol)及[2,2'-聯吡啶]-4,4'-二甲酸二甲酯(0.12 g，0.45 mmol)於 THF/DMA (160 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加 $NiBr_2$(dme) (0.14 g，0.45 mmol)、$ZnCl_2$ (0.61 g，4.48 mmol)及鋅粉(2.93 g，44.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。反應完成後，經矽藻土過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。蒸發濾液，得到粗產物，將其藉由管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到 4-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(8.0 g)。

【1245】 **LC-MS (ESI):** m/z = 453.62 $[M+22+H]^+$

製備 4-(哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1246】 在 0°C下向 4-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(6.0 g，13.93 mmol)於 DCM (120 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (30.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 5 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，接著用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。此後，用飽和氫氧化鈉溶液(20 mL)鹼化水層(pH = 12)且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。蒸發有機物，得到呈淡黃色液體狀之粗物質 4-(哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(4.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1247】 **LC-MS (ESI):** m/z = 331.18 $[M+H]^+$

製備 4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1248】 將 4-(哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.64 g，7.99 mmol)、3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，3.99 mmol)及 Cs_2CO_3 (3.89 g，

11.99 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)中之經攪拌溶液用 N_2 脫氣 5 分鐘。此後，添加 Pd-PEPPSI-iHEPT-Cl (0.19 g，0.2 mmol)，且在 100°C下加熱反應混合物且攪拌 16 小時。完成後，經矽藻土過濾反應物，用乙酸乙酯洗滌且蒸發，得到粗化合物，將其藉由管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈白色固體狀之 4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g)。

【1249】 **LC-MS (ESI):** m/z = 750.68 $[M+H]^+$

製備(S)-4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯及(R)-4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1250】 在-60°C下向 4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.0 g，2.66 mmol)於 THF (60 mL)中之經攪拌溶液中添加氯化甲基鎂(3.0 M，於乙醚中) (4.43 mL，13.33 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 小時。完成後，用 NH_4Cl (20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。蒸發有機層，得到粗產物，將其藉由管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈白色固體狀之 4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g)。藉由 SFC 分離 4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯之立體異構物，得到(S)-4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯及(R)-4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。

【1251】 **LC-MS (ESI):** m/z = 766.67 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-((R)-1-羥基-1-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌

啶-2,6-二酮

【1252】 向(S)-4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.6 g，0.78 mmol)於 THF (18.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀/碳(1.8 g，100%w/w)。在室溫下於 H_2 壓力(80 psi)下攪拌反應混合物 16 小時。完成後，經矽藻土過濾反應混合物且用 DCM (50 mL)洗滌。蒸發濾液，得到粗化合物，將其用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀之 3-(7-(4-((R)-1-羥基-1-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15 g)。

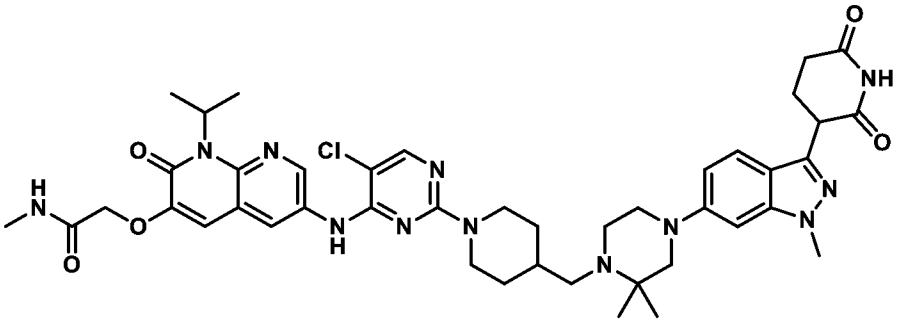
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1253】 向 3-(7-(4-((R)-1-羥基-1-(哌啶-4-基)乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.1 g，0.22 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.058 g，0.13 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (0.4 mL，2.20 mmol)。在 100°C下加熱反應混合物且攪拌 5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (27.16 mg)。

【1254】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 10.87 (s, 1H), 9.02 (s 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 5.96 (bs, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.31 (bs, 2H), 2.79-2.62 (m, 9H), 2.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 13H), 1.15-1.30 (m, 2H), 0.97 (s, 3H)。

【1255】 **LC-MS (ESI):** m/z = 854.49 $[M+H]^+$

實例 77：2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 196)



製備 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1256】 向 3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，4.66 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.38 g，5.60 mmol)於 THF (10.0 ml)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.20 ml，4.66 mmol)及無水乙酸鈉(1.14 g，13.99 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 小時，繼而在 0°C下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.96 g，13.99 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。用水(50 ml)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。分離有機層且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈純產物之 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。

【1257】 **LC-MS (ESI):** m/z = 446.57 $[M+H]^+$

製備 4-((2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1258】 在 0°C下向 4-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2 g，4.48 mmol)於 DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由用乙醚(20 mL)濕磨進行純化，得到呈固體狀之 4-((2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.5 g)。

【1259】 **LC-MS (ESI):** m/z = 346.47 $[M+H]^+$

製備 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1260】 在 N_2 下向 4-((2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.0 g，2.89 mmol)、3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.72 g，1.44 mmol)及 ^{t}BuONa (2 M，於 THF 中) (4.33 mL，8.67 mmol)於 1-4 二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加 Ruphos-Pd-G3 (0.24 g，0.28 mmol)。在 100°C下加熱反應混合物且攪拌 16 小時。用冰冷水(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。分離有機層且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(50-60% 乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.53 g)。

【1261】 **LC-MS (ESI):** m/z = 765.80 $[M+H]^+$

製備 3-(6-(3,3-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1262】 將 4-((4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.80 g，1.04 mmol)於 THF (24 mL)中之經攪拌溶液用氮氣脫氣 5 分鐘，繼而添加 20%氫氧化鈀/碳(0.80 g，100% w/w)。在室溫下於氫氣壓力(80 psi)下攪拌混合物 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應

混合物，經矽藻土床過濾，且濃縮，得到粗產物，將其藉由用乙醚濕磨進行純化，得到呈固體狀之 3-(6-(3,3-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g)。

【1263】 **LC-MS (ESI):** m/z = 553.51 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1264】 在室溫下向 3-(6-(3,3-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.100 g，0.221 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.048 g，0.110 mmol)於 DMSO (2 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.11 mL，0.66 mmol)。在 100℃下加熱混合物且攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.022 g)。

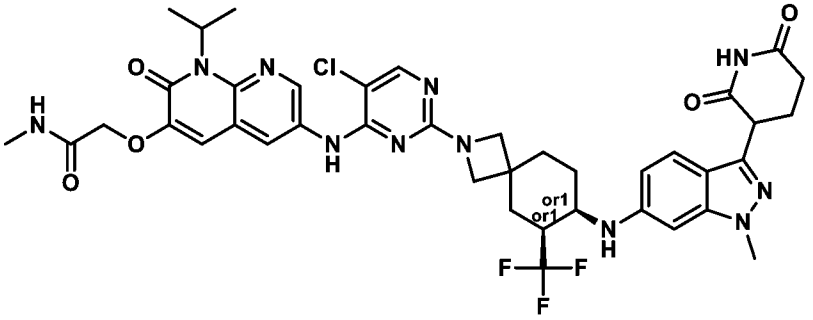
【1265】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** 10.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s 1H), 8.07 (s 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96-6.80 (m, 2H), 5.95 (bs, 1H), 4.56-4.46 (m, 4H)。4.25 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 3.04-2.81 (m, 4H), 2.66-2.50 (m, 6H), 2.18 (bs, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (bs,1H), 1.22-0.90 (m, 9H)。

【1266】 **LC-MS (ESI):** m/z = 853.50 $[M+H]^+$

實例 78：2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧

基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 221a)



製備(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1267】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(400 mg，799.38 μmol)、(6S,7R)-7-胺基-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(295.78 mg，959.26 μmol)、Cs_2CO_3 (781.36 mg，2.40 mmol)及 XPhos Pd G3 (67.66 mg，79.94 μmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物分配於 H_2O (10 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈藍色油狀之(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，291.97 μmol)。

【1268】 **LC-MS (ESI):** m/z = 633.5 $[M+H]^+$。

製備(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1269】 將(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(250 mg，343.50 μmol)、Pd/C

(365.55 mg，343.50 μmol，10%純度)及 $Pd(OH)_2$ (241.19 mg，343.50 μmol，20%純度)於 CF_3CH_2OH (10 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈藍色油狀之(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(130 mg，182.14 μmol)。

【1270】 **LC-MS (ESI):** m/z = 550.2 $[M+H]^+$。

【1271】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 - 10.77 (m, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.10 (m, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.87(m, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 0.79 - 0.62 (m, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.43 - 0.29 (m, 1H)

製備 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮

【1272】 在 25°C下將(6S,7R)-7-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(110 mg，200.15 μmol)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈藍色油狀之 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(89 mg，189.99 μmol)。

【1273】 **LC-MS (ESI):** m/z = 250.2 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

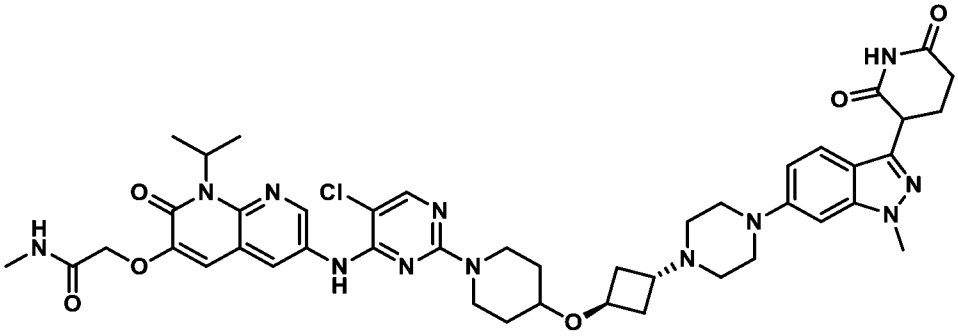
胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1274】 向 3-[1-甲基-6-[[(6S,7R)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]胺基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40 mg，88.99 μmol，1 當量)及 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(31.13 mg，71.20 μmol)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加 Et_3N (36.02 mg，355.98 μmol，49.55 μL)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6S,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (15.68 mg，16.72 μmol)。

【1275】 **LC-MS (ESI):** m/z = 850.4 $[M+H]^+$。

【1276】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.04 - 10.50 (m, 1H), 9.17 - 8.95 (m, 1H), 8.80 (dd, J = 1.6, 2.8 Hz, 1H), 8.58 - 8.14 (m,1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.58 - 6.40 (m, 1H), 6.06 - 5.90 (m, 1H), 5.86 - 5.79(m, 1H), 4.69 - 4.47 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m,4H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H),1.57 (d, J = 7.2 Hz, 6H)

實例 79：2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 226a)



製備 4-((1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1277】 向 4-((1r,3r)-3-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)環丁基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(1.7 g，3.58 mmol)於 THF (68 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (2.01 g，14.35 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 16 小時。用 THF 稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾，將其用過量含 20% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且濃縮，得到呈黃色半固體狀之 4-((1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g)。

【1278】 **LC-MS (ESI):** m/z = 340.33 $[M+H]^+$

製備 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1279】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1.99 mmol)及 4-((1r,3r)-3-(哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.14 g，3.38 mmol)於 1,4-二噁烷(10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.66 g，5.97 mmol)。將混合物用氬氣吹掃 5 分鐘，繼而添加雙(三-三級丁基膦)鈀(0) (0.10 g，0.19 mmol)。在 100°C下加熱所得反應混合物 16 小時。經矽藻土墊過濾反應物且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取濾液。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(10%甲醇

/DCM)進行純化，得到呈棕色半固體狀之 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。

【1280】 **LC-MS (ESI):** m/z = 759.36 $[M+H]^+$

製備 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1281】 向 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.31 mmol)於 THF (40 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (0.74 g，5.27 mmol)。在室溫下於氫氣氛圍(80 psi)下攪拌混合物 16 小時。用 THF 稀釋反應混合物且經矽藻土墊過濾，將其用過量含 20% THF 之 DCM 洗滌。收集濾液且濃縮，得到呈黃色半固體狀之 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.75 g)。

【1282】 **LC-MS (ESI):** m/z = 581.77 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(4-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1283】 向 4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.75 g，1.29 mmol)於 DCM (15 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (0.69 g，2.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其用乙醚(5 mL)濕磨。乾燥固體，得到呈黑色半固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.6 g，粗物質)。

【1284】 **LC-MS (ESI):** m/z = 481.49 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二

氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

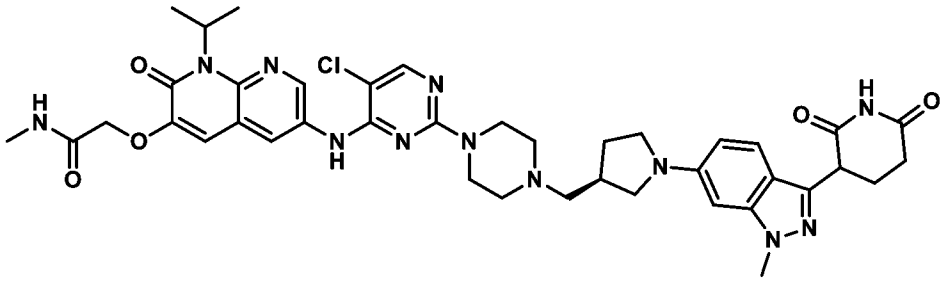
【1285】 向 3-(1-甲基-6-(4-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3 g，0.62 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.89 mL，4.99 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 6 小時。用冰冷水淬滅反應混合物，且過濾固體沈澱物且在真空下乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈棕色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)環丁氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.053 g)。

【1286】 **LC-MS (ESI):** m/z = 881.41 $[M+H]^+$

【1287】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.90 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 7H), 2.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.50-2.42 (m, 5H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.39-1.36 (m,2H)。

實例 80：2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

(化合物 228b)



製備(S)-吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(三級丁酯) 3-甲酯

【1288】 在 0°C下向(S)-1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-甲酸(5.0 g，23.24 mmol)於甲醇(150 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加濃 H_2SO_4。在 80°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮混合物，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，且用碳酸氫鈉(300 mL)於水及鹽水(200 mL)中之溶液洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且濃縮，得到呈灰白色半固體狀之(S)-吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(三級丁酯) 3-甲酯(5.0 g)。

【1289】 **LC-MS (ESI):** m/z =130.03 $[M-100]^+$

製備(S)-吡咯啶-3-甲酸甲酯

【1290】 在 0°C下向(S)-吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(三級丁酯) 3-甲酯(5.0 g，21.82 mmol)於 DCM (50.0 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4 M HCl 之 1,4 二噁烷(10.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用乙醚(50 mL)濕磨粗產物，得到呈棕色半固體狀之(S)-吡咯啶-3-甲酸甲酯(4.1 g)。

【1291】 **LC-MS (ESI):** m/z =130.03 $[M+H]^+$

製備(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯

【1292】 向(S)-吡咯啶-3-甲酸甲酯(3.0 g，23.2 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(5.80 g，11.6 mmol)於二噁烷中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(22.6 g，69.6 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 10 分鐘。向此混合物中添加 Ruphos Pd-G_3 (0.9 g，1.1 mmol)，且將所得混合物再次脫氣 5 分鐘。在 100°C下攪拌混合物 16 小時。經矽藻土過濾反應混合物且在真空下濃縮，獲得粗產物，

將其藉由管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色半固體狀之(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(1.3 g)。

【1293】 **LC-MS (ESI):** m/z = 549.54 $[M+H]^+$

製備(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸

【1294】 在 0°C下向(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(1.3 g，2.37 mmol)於 THF (13 mL)及 H_2O (6.5 mL)中之經攪拌溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (0.50 g，11.85)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸(1.2 g)。

【1295】 **LC-MS (ESI):** m/z = 535.41 $[M+H]^+$

製備(R)-4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1296】 向(S)-1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲酸(1.10 g，2.05 mmol)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.38 g，2.05 mmol)於 DMF (22.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.07 mL，6.15 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 分鐘，繼而在 0°C下添加 HATU (1.16 g，3.07 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 10 分鐘。過濾沈澱之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.24 g)。

【1297】 **LC-MS (ESI):** m/z = 703.50 $[M+H]^+$

製備(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1298】 在 0°C下向(R)-4-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.22 g，1.73 mmol)於 THF (24.4 mL)中之經攪拌溶液中添加硼烷二甲硫醚(純的) (12.2 mL)且在室溫下攪拌 16 小時。用甲醇淬滅反應混合物且在減壓下蒸發。接著將殘餘物溶解於甲醇中且在 50°C下回流 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由管柱層析(70%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色半固體狀之(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.9 g)。

【1299】 **LC-MS (ESI):** m/z = 689.67 $[M+H]^+$

製備 4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1300】 向(R)-4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.86 g，1.24 mmol)於 DMF (25.8 mL)及 AcOH (0.86 mL)中之經攪拌溶液添加 20% $Pd(OH)_2$ (1.72 g，200% w/w)。在室溫下於氫氣壓力(20 psi)下攪拌混合物 16 小時。用 THF (100 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土過濾，且用 THF (200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，得到呈棕色半固體狀之 4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【1301】 **LC-MS (ESI):** m/z = 511.50 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1302】 在 0°C下向 4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，1.17 mmol)於 DCM (6.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (3.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。濃縮反應混

合物且與 DCM (3 x 50 mL)共蒸餾，得到粗產物，將其用乙醚(15 mL)濕磨。乾燥所得產物，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.5 g)。

【1303】 **LC-MS (ESI):** m/z = 411.21 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

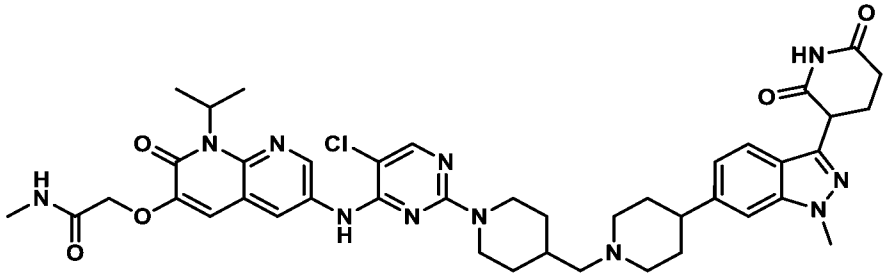
【1304】 向 3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25 g，0.60 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.079 g，0.18 mmol)於 DMSO (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.55 mL，3.0 mmol)。在 100°C 下攪拌所得反應混合物 6 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水(50 mL)中。過濾沈澱之固體且乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.026 g)。

【1305】 **LC-MS (ESI):** m/z = 811.66 $[M+H]^+$

【1306】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.88 (br, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (br, 4H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 7H), 2.40-2.39 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 4H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.56-1.55 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H)。

實例 130：2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-

基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 212)



製備 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1307】 向 3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.60 g，1.83 mmol，使用例如國際申請公開案第 WO2021255212 號中公開之方法製備)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.62 g，2.94 mmol)於 THF (12 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.6 mL)及乙酸鈉(0.45 g，5.49 mmol)。在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 30 分鐘，繼而添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.16 g，5.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(25%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色半固體狀之 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.55 g)。

【1308】 **LC-MS (ESI)**: m/z =524.50 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1309】 在 0°C下向 4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.55 g，1.50 mmol)於 DCM (4.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (4.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且在減壓下與石油醚共蒸餾，得到粗產物，將其用乙醚濕磨，得到 3-(1-甲基-6-(1-(哌

啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.55 g)。

【1310】 **LC-MS (ESI):** m/z =424.26 $[M+H]^+$

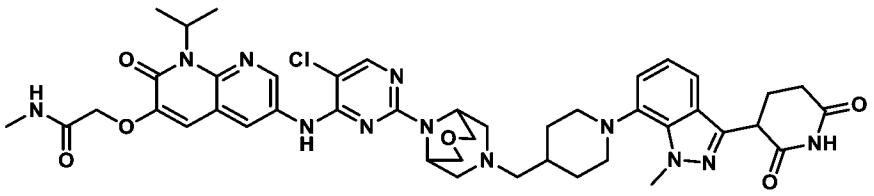
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1311】 向 3-(1-甲基-6-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.55 g，1.29 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.22g，0.51 mmol)於 DMSO (11 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.83 g，6.45 mmol)。在 100°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 15 分鐘。過濾所得沈澱物且乾燥，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(78 mg)。

【1312】 **LC-MS (ESI):** m/z =822.41 $[M-H]^-$

【1313】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 5.94 (br s,1H), 4.59 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.37-2.34 (s, 1H), 22.17-2.14 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 7H), 1.60 (d, *J* = 4.80 Hz, 6H), 1.06-1.04 (m, 2H)。

實例 153：2-((6-((5-氯-2-(7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 162)



製備 7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯

【1314】 用乙酸(258 μL，4.51 mmol)繼之以三乙醯氧基硼氫化鈉(1.43 g，6.77 mmol)處理 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(1.03 g，4.51 mmol)及 4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.12 g，4.51 mmol)於 THF (22.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 3 天。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3x)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機物，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(20-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(1.753 g)。**LC-MS (ESI):** m/z = 460.1 $[M+H]^+$。

製備 7-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯

【1315】 用 Pd/C (405 mg，10 重量%，381 μmol)處理 7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(1.75 g，3.81 mmol)於異丙醇(20 mL)及乙酸乙酯(10 mL)中之溶液。將氫氣鼓泡通過反應混合物數分鐘，且在室溫下於氫氣氛圍(氣球)下攪拌反應混合物隔夜。經矽藻土墊過濾反應混合物，用乙酸乙酯沖洗。蒸發濾液，得到呈無色油狀之 7-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(1.275 g，97%純度)，其未經額外純化即繼續使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 326.4 $[M+H]^+$。

製備 7-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯

【1316】 在氮氣氛圍下向 7-(哌啶-4-基甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬

烷-9-甲酸三級丁酯(1.275 g，97 重量%，3.800 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(2.282 g，4.560 mmol)於 THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加 RuPhos Pd G3 (317.8 mg，380.0 μmol)，繼而添加三級丁醇鉀(11.40 mL，11.40 mmol，1.0 M，於 THF 中)。將反應混合物配備冷凝器且在 70°C下於氮氣氛圍下攪拌 3 小時 45 分鐘。用甲酸(573.4 μL，15.20 mmol)淬滅反應混合物，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 DMSO 中，且首先經 Celite®墊過濾，接著經 0.45 μm 親水性 PTFE 過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈褐色固體狀之 7-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(865.8 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 745.3 $[M+H]^+$。

製備 7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯

【1317】 用氫氧化鈀/碳(204.0 mg，20 重量%，290.6 μmol)處理 7-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(865.8 mg，1.162 mmol)於異丙醇(10 mL)/DMF (2 mL)/乙酸乙酯(2 mL)中之溶液。用長針將氫氣鼓泡通過反應混合物數分鐘，接著在 50°C下於氫氣氛圍(氣球)下在加熱塊中攪拌反應混合物兩夜。經矽藻土墊過濾反應混合物，用乙酸乙酯沖洗。在減壓下濃縮濾液。將反應混合物溶於 DMSO 中且經 0.45 μm 親水性 PTFE 過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈灰色半固體狀之 7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(303.2 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 567.3 $[M+H]^+$。

製備 3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

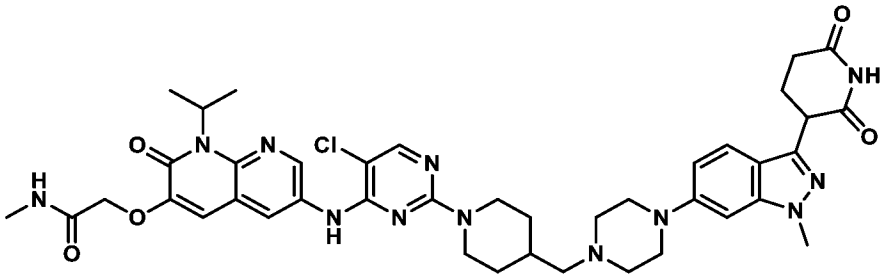
【1318】 用三氟乙酸(412 μL，5.35 mmol)處理 7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(303.2 mg，535.0 μmol)於 DCM (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈紫色油狀之 3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(310 mg)，其未經純化即繼續使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 467.4 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1319】 在 100°C下於加熱反應塊中將 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(113 mg，258 μmol)、3-(7-(4-((3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 TFA (150 mg，258 μmol)及 DIPEA (225 μL，1.29 mmol)於 DMSO (2 mL)中之混合物攪拌隔夜。經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾反應混合物，用 DMSO 沖洗。藉由製備型 HPLC 純化濾液，獲得呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(7-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(13.7 mg)。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 10.87 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 2.6H), 6.61 (s, 0.4H), 5.95 (s, 1H), 4.56 (m, 3H), 4.33 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.31 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 1.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz,

6H), 1.35 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 867.5 $[M+H]^+$。

實例 154：2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 214)



製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1320】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(50.0 g，99.9 mmol，1.00 當量)、哌嗪-1-甲酸三級丁酯(37.2 g，200 mmol，2.00 當量)、$Pd(OAc)_2$ (3.45 g，0.100 當量)、BINAP (2.80 g，0.100 當量)及 Cs_2CO_3 (96.7 g，297 mmol，3.00 當量)於 1,4-二噁烷(500 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。向反應混合物中添加 H_2O (200 mL)且過濾。分離水相且用乙酸乙酯(300 mL x 2)萃取。合併有機相且用鹽水(400) mL 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(65.0 g)。

【1321】 **LC-MS (ESI):** m/z = 606.4 $[M+H]^+$

製備 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1322】 在 N_2 氛圍下向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(65.0 g，107 mmol，1.00 當量)於 EtOH (650 mL)、THF (600 mL)及 AcOH (65.0 mL)中之混合物中添加 Pd/C (65.0 g，10%純度)及 $Pd(OH)_2$

(65.0 g，20%純度)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物，用 THF (5.00 L)洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。用石油醚(50.0 mL)及乙酸乙酯(50.0 mL)濕磨殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(18.4 g)。

【1323】 **LC-MS (ESI):** m/z = 428.3 $[M+H]^+$

製備 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1324】 在 20°C下將 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(14.0 g，32.8 mmol，1.00 當量)於 HCl/乙酸乙酯(100 mL)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(11.5 g)。

【1325】 **LC-MS (ESI):** m/z = 328.4 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((2-(4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1326】 在 80°C下於加熱反應塊中將 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(500 mg，1.14 mmol)、4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶(216 mg，1.37 mmol)及 DIPEA (598 μL，3.43 mmol)於 DMSO (5.5 mL)中之混合物攪拌隔夜。用鹽水稀釋反應混合物。過濾所得懸浮液。用少量 MeOH/水洗滌沈澱物，接著收集且在真空下乾燥，得到呈褐色固體狀之 2-((6-((2-(4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(393.7 mg)且未經額外純化即繼續使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 558.2 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1327】 在 80℃下將 2-((6-((2-(4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(393.7 mg，705.5 μmol)於甲酸(2.662 mL，70.55 mmol)中之溶液攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(395 mg，705 μmol)且未經純化即繼續使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 514.3 $[M+H]^+$。

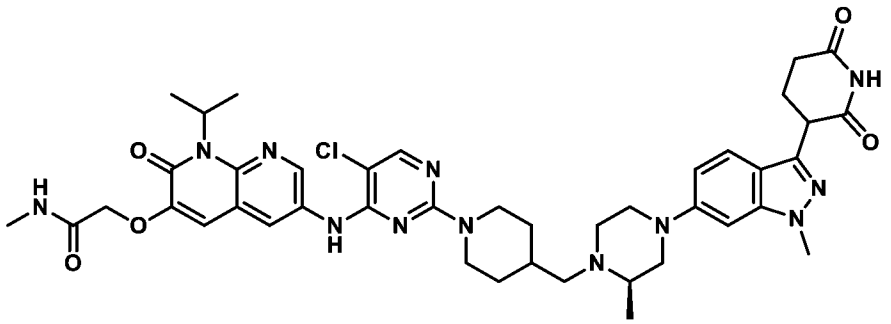
製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1328】 用三乙醯氧基硼氫化鈉(74.4 mg，351 μmol)處理粗物質 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺甲酸(131 mg，234 μmol)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (128 mg，351 μmol)及乙酸鉀(68.9 mg，702 μmol)於 THF (2.0 mL)及 DMF (0.50 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 DMSO/水中且經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(104.1 mg)。^{1}**H NMR** (400 MHz, CD_3SOCD_3, 300 K) δ (ppm) = 10.77 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.98 - 5.79 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 5.1, 9.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (br s, 4H), 2.79 (br t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.30 - 2.02 (m, 5H), 1.82 - 1.63 (m, 3H),

1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.06 - 0.90 (m, 2H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 825.4 $[M+H]^+$。

實例 155：2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

(化合物 215a)



製備(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1329】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(15.0 g，29.9 mmol，1.00 當量)及(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(12.0 g，59.9 mmol，2.00 當量)於二噁烷(150 mL)中之溶液中添加 *t*-BuONa (8.64 g，89.9 mmol，3.00 當量)及 RuPhos (1.40 g，3.00 mmol，0.10 當量)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (2.75 g，3.00 mmol，0.10 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水(100 mL x 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 5:1 至 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(13.2 g，21.3 mmol)。

【1330】 **LC-MS (ESI):** m/z = 621.0 $(M+H)^+$

【1331】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.23 (m, 10H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.42 (br

d, *J* = 18.8 Hz, 4H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.20 (br t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

製備(2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1332】 在 N_2 氛圍下向(R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(12.0 g，19.3 mmol，1.00 當量)於 THF (120 mL)、EtOH (120 mL)及 AcOH (12 mL)中之溶液中添加 Pd/C (3.00 g，2.82 mmol，10.0%純度)及 $Pd(OH)_2$ (3.00 g，4.27 mmol，20.0%純度)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 Psi)下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物，用 THF (200 ml)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之(2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(9.5 g，粗物質)。

【1333】 **LC-MS (ESI):** m/z = 442.4 $(M+H)^+$

製備 3-(1-甲基-6-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1334】 在 25°C下將(2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(6.50 g，14.7 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(70.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-6-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(5.00 g，14.3 mmol)。

【1335】 **LC-MS (ESI):** m/z = 342.4 $(M+H)^+$

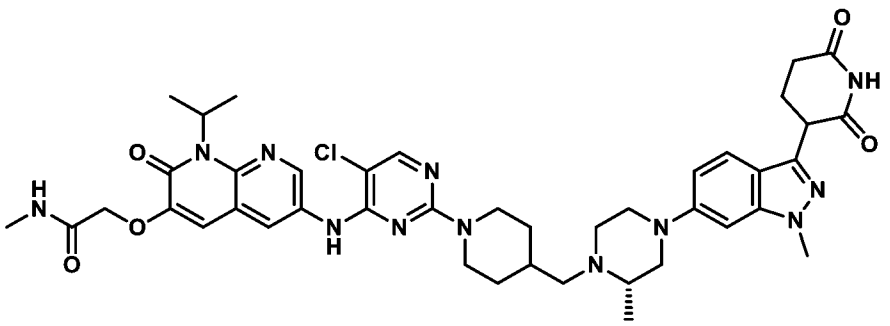
【1336】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.66 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 9.50 - 9.33 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 5.82 - 5.52 (m, 3H), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 9.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.88 (dd, *J* = 10.8, 12.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.39 -

2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1337】 用三乙醯氧基硼氫化鈉(74.4 mg，351 μmol)處理粗物質 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(131 mg，234 μmol)、3-(1-甲基-6-((*R*)-3-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (133 mg，351 μmol)及乙酸鉀(68.9 mg，702 μmol)於 THF (2.0 mL)及 DMF (0.50 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 DMSO/水中且經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(122.7 mg)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 10.77 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.3, 9.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.1, 9.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.49 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.61 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.09 - 0.84 (m, 5H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 839.4 $[M+H]^+$。

實例 156：2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 215b)



製備(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1338】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(15.0 g，29.9 mmol，1.00 當量)、(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(12.0 g，59.9 mmol，2.00 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (2.75 g，3.00 mmol，0.10 當量)、RuPhos (1.40 g，3.00 mmol，0.10 當量)及 *t*-BuONa (8.64 g，89.9 mmol，3.00 當量)於二噁烷(150 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 25℃下藉由添加 H_2O (40.0 mL)淬滅反應混合物，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。用鹽水(100 mL x 3)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1 至 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(18.5 g，25.3 mmol)。

【1339】 **LC-MS (ESI):** m/z = 621.2 $(M+H)^+$

【1340】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 5H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 18.6 Hz, 4H), 4.22 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.43 (s, 10H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

製備(2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲

酸三級丁酯

【1341】 在 N_2 下向(S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(15.0 g，24.2 mmol，1.00 當量)於 EtOH (150 mL)及 THF (150 mL)中之溶液中添加 Pd/C (3.70 g，3.48 mmol，10.0%純度)、$Pd(OH)_2$ (3.70 g，26.3 mmol，1.09 當量)及 AcOH (15.0 mL)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物，用 THF (200 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(9.00 g，16.9 mmol)。

【1342】 **LC-MS (ESI):** m/z = 442.4 $(M+H)^+$

製備 3-(1-甲基-6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1343】 在 25°C下將(2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(9.00 g，20.3 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(90.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-(1-甲基-6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(5.50 g，14.3 mmol)。

【1344】 **LC-MS (ESI):** m/z = 342.1 $(M+H)^+$

【1345】 **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6)

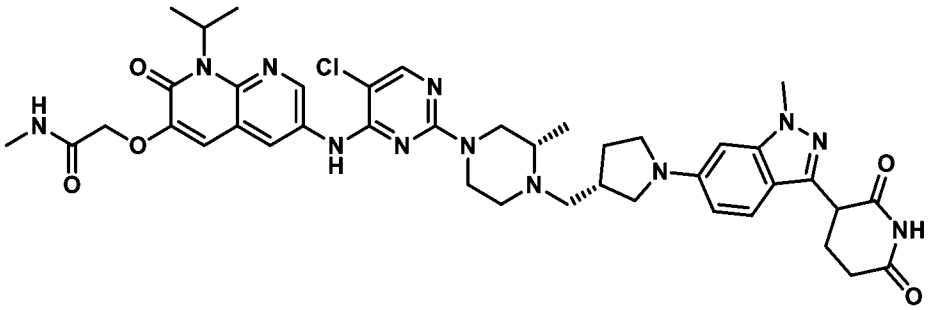
【1346】 δ 10.86 (s, 1H), 9.75 - 9.39 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.28 (br dd, J = 5.0, 9.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.46 - 3.29 (m, 2H), 3.12 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.90 (br dd, J = 10.9, 12.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1347】 用三乙醯氧基硼氫化鈉(74.4 mg，351 μmol)處理粗物質 2-((6-((5-氯-2-(4-甲醯基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(131 mg，234 μmol)、3-(1-甲基-6-((*S*)-3-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，351 μmol)及乙酸鉀(68.9 mg，702 μmol)於 THF (2.0 mL)、DMF (0.50 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 DMSO/水中且經 0.45 μm 親水性 PTFE 針筒過濾器過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(4-(((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(111.8 mg)。^{1}**H NMR** (400 MHz, CD_3SOCD_3, 300 K) δ (ppm) = 10.77 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.1, 9.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 4H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.92 (br dd, *J* = 4.6, 12.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.61 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.08 - 0.84 (m, 5H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 839.4 $[M+H]^+$。

實例 157. 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 216b)



製備(R)-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇

【1348】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(6 g，11.99 mmol，1 當量)、(R)-吡咯啶-3-基甲醇(1.82 g，17.99 mmol，1.5 當量)及 NaOtBu (2.30 g，23.98 mmol，2 當量)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (1.10 g，1.20 mmol，0.1 當量)及 *rac*-BINAP (1.49 g，2.40 mmol，0.2 當量)。在 100°C 下於氮氣氛圍下攪拌混合物 5 小時。用水(100 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯，5:1 至 1:1)進行純化，得到呈黃色油狀之(R)-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇(2.9 g，5.05 mmol)。**LC-MS (ESI):** m/z = 521.2 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-((R)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1349】 向(R)-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇(2.9 g，5.57 mmol，1 當量)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (1.56 g，2.23 mmol，20 重量%，0.4 當量)及 Pd/C (2.37 g，2.23 mmol，10 重量%，0.4 當量)。將懸浮液脫氣且用氫氣吹掃三次，接著在 25°C下於氫氣氛圍(氣球，15 psi)下攪拌 12 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用 THF 沖洗。在減壓下濃縮所得濾液，得到呈黃色油狀之 3-(6-((R)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1.9 g，5.55 mmol)。**LC-MS (ESI):** m/z = 343.2

$[M+H]^+$。

製備 3-(6-((R)-3-(氯甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1350】 向 3-(6-((R)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1.9 g，5.55 mmol，1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 PPh_3 (1.46 g，5.55 mmol，1 當量)及 CCl_4 (4.27 g，27.75 mmol，2.68 mL，5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用水(100 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯，3:1 至 1:1)進行純化，得到呈紫色固體狀之 3-(6-((R)-3-(氯甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮，其未經進一步純化即使用，假定理論產率。**LC-MS (ESI):** m/z = 361.0 $[M+H]^+$。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.17 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H)。

製備(3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1351】 向 3-(6-((R)-3-(氯甲基)吡咯啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，1 當量，554 mmol)及(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(167 mg，1.5 當量，831 μmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加碘化鈉(83.1 mg，1 當量，554 mmol)及 DIEA (287 mg，386 mL，4 當量，2.22 mmol)。在 100℃下攪拌混合物 16 小時。藉由製備型 RP-HPLC 純化混合物，得到(3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(179 mg，341 μmol)。**LC-MS (ESI):** m/z 525.4 $[M+H]^+$。

製備 3-(1-甲基-6-((S)-3-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽

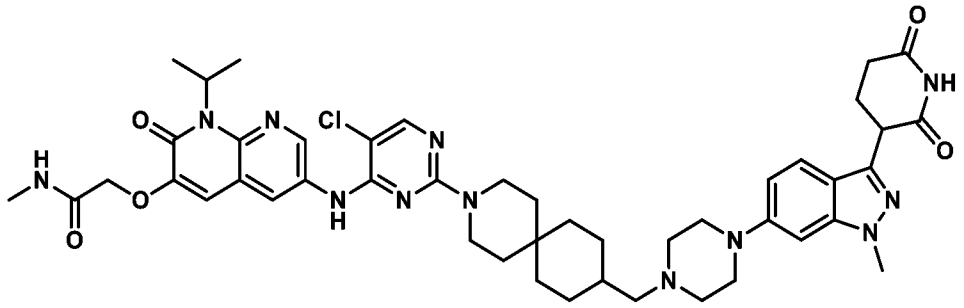
【1352】 向(3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(179 mg，1 當量，341 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加含 HCl 之二噁烷(373 mg，2.56 mL，4.0 莫耳濃度，30 當量，10.2 mmol)。在周圍溫度下攪拌混合物 16 小時。將混合物濃縮至乾，得到 3-(1-甲基-6-((S)-3-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(188 mg，378 μmol)，其未經進一步純化即使用。**LC-MS (ESI):** m/z 425.3 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1353】 用 DIEA (78 mg，0.11 mL，6.00 當量，0.60 mmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(53 mg，1.2 當量，0.12 mmol)、3-(1-甲基-6-((S)-3-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡咯啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(50 mg，1 當量，0.10 mmol)及 CsF (76 mg，5.0 當量，0.50 mmol)於 DMSO 中之混合物。接著在 80°C下攪拌反應混合物 15 小時。冷卻後直接藉由製備型 RP-HPLC 純化反應物，得到 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-(((3S)-1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(45 mg，55 μmol)。**LC-MS (ESI):** m/z 825.4 $[M+H]^+$。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (s, 1H),

4.49 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 19.0, 10.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 29.8, 11.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.50 (m, 8H), 2.36 - 1.92 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 12.0, 7.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

實例 158. 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 204)



製備 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【1354】 將 9-甲醯基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(835 mg，2.97 mmol)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(720 mg，1.98 mmol)及乙酸鉀(583 mg，5.94 mmol)之混合物懸浮於 THF (10.0 mL)及 DMF (1.50 mL)中。在室溫下攪拌混合物 20 分鐘。接著用三乙醯氧基硼氫化鈉(629 mg，2.97 mmol)一次性處理白色混合物，且在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。用飽和氯化銨水溶液(約 5 mL)處理反應混合物，接著用乙酸乙酯(3x)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(0-100% (3:1 乙酸乙酯/EtOH)/庚烷)純化殘餘物，得到 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(819 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 593.2 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)

㗁啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽)

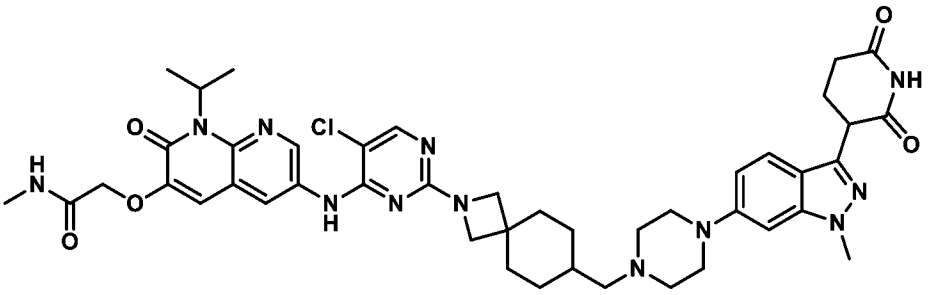
【1355】 用 TFA (2.96 g，2.00 mL，18.8 當量，26.0 mmol)及 DCM (2.00 mL)之溶液處理 9-((4-(3-(2,6-二側氧基㗁啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(816.4 mg，1.00 當量，1.377 mmol)及 DCM (2.00 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到 3-(6-(4-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)㗁啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽) (992 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 493.4 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基㗁啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1356】 用 DIEA (87.0 μL，500 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(47.8 mg，109 μmol)、3-(6-(4-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)㗁啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽) (60.0 mg，83.3 μmol)及 CsF (55.0 mg，362 μmol)於 DMSO (1.30 mL)中之混合物。將混合物升溫至 80°C持續 15 小時，接著冷卻至室溫。過濾反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基㗁啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(17.6 mg)。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 5H), 3.24 - 3.11 (m, 5H), 2.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.50 - 1.42 (m, 3H),

1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.01 (m, 5H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 447.3 $[M+2H]^{2+}$。

實例 159. 2-((6-((5-氯-2-(7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 205)



製備 7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯

【1357】 在室溫下將 7-甲醯基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(110 mg，433 μmol)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(105 mg，289 μmol)及乙酸鉀(85.0 mg，866 μmol)懸浮於 THF (1.50 mL)及 DMF (0.225 mL)中之混合物攪拌 10 分鐘。接著用三乙醯氧基硼氫化鈉(91.7 mg，433 μmol)一次性處理白色混合物，且在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。用飽和氯化銨水溶液(5 mL)處理反應混合物，接著用乙酸乙酯(3x)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾，在減壓下濃縮，且藉由管柱層析(0-100% (3:1 乙酸乙酯/EtOH)/庚烷)進行純化，得到 7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(113.0 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 565.3 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(4-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽)

【1358】 用 TFA (3.108 kg，2100 mL，1.376e+5 當量，27.26 mol)及 DCM (1.00 mL)之溶液處理 7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-

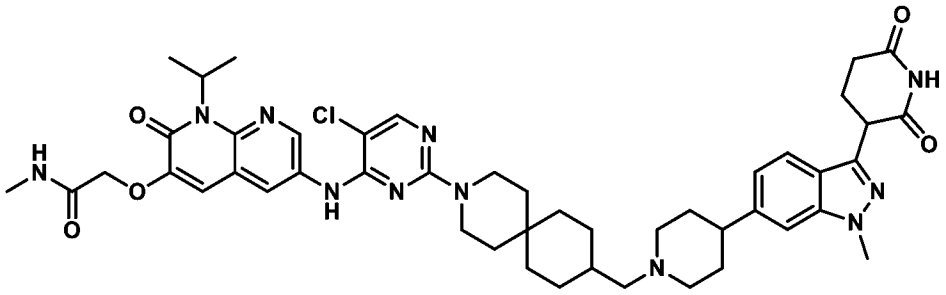
基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(111.9 mg，1.00 當量，198.1 μmol)及DCM (1.00 mL)之溶液。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中移除揮發物，得到 3-(6-(4-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽) (137 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 465.3 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1359】 用 DIEA (30.2 μL，173 μmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(17.4 mg，39.8 μmol)、3-(6-(4-((2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮雙(三氟乙酸鹽) (20.0 mg，28.9 μmol)及 CsF (30.0 mg，197 μmol)於 DMSO (0.500 mL)中之混合物。將混合物升溫至 80°C，攪拌 15 小時，接著冷卻至室溫。過濾反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到 2-((6-((5-氯-2-(7-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(12.1 mg)。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.21 - 3.01 (m, 6H), 2.67 - 2.59 (m, 4H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.48 - 1.31 (m, 3H), 0.98 - 0.75 (m, 2H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 433.3 $[M+2H]^{2+}$。

實例 160. 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-

1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 237)



製備 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【1360】 將 9-甲醯基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(0.927 g，3.29 mmol)、3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (1.00 g，2.76 mmol，使用例如國際申請公開案第 WO2021255212 號中公開之方法製備)及乙酸鉀(811 mg，8.27 mmol)之混合物懸浮於 THF (10.0 mL)及 DMF (1.50 mL)中。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。接著用三乙醯氧基硼氫化鈉(876 mg，4.13 mmol)一次性處理白色混合物，且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。用飽和氯化銨水溶液(5 mL)處理反應混合物，接著用乙酸乙酯(3x)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.245 g)。**LC-MS (ESI):** m/z = 592.4 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮參(三氟乙酸鹽)

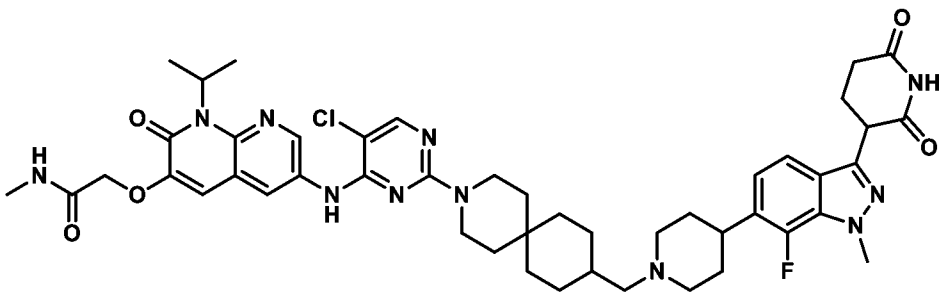
【1361】 用 TFA (2.00 mL，26.0 mmol)/DCM (2.00 mL)之溶液處理 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.244 g，2.102 mmol)於 DCM (2.00 mL)中之混合物。在室溫下攪拌混合物 1 小時。在減壓下移除揮發物，得到 3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮參(三氟乙酸鹽)

(1.75 g)，其未經進一步純化即按原樣使用。**LC-MS (ESI)**: m/z = 492.4 $[M+H]^+$。

製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1362】　用 DIEA (91 μL，0.52 mmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(55 mg，0.13 mmol)、3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮參(三氟乙酸鹽) (97 mg)及 CsF (64 mg，0.42 mmol)於 DMSO (2.00 mL)中之混合物。將反應混合物升溫至 100°C持續 17 小時。用 DMSO 過濾反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(54.3 mg)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.01 - 5.88 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 6H), 3.30 - 3.21 (m, 4H), 3.15 - 2.90 (m, 4H), 2.76 - 2.57 (m, 5H), 2.42 - 2.24 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 2H)。**LC-MS (ESI)**: m/z = 446.8 $[M+2H]^{2+}$。

實例 161. 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(化合物 240)



製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯

【1363】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑(1.0 g，1.93 mmol)於 1,4-二噁烷:水(20 mL，9:1)中之溶液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(0.71 g，2.32 mmol)及磷酸鉀(1.6 g，7.72 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 15 分鐘。接著添加 $PdCl_2$(dppf) (0.14 g，0.19 mmol)，且在 80°C下攪拌反應混合物 4 小時。完成後，經矽藻土墊過濾反應混合物。用水(100 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200)急驟管柱層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚)純化粗物質，得到呈淺綠色半固體狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(0.80 g，60%)。

【1364】 **LCMS (ESI):** *m/z*= 621.58 $(M+H)^+$

製備 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1365】 向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯(0.80 g，0.17 mmol)於 THF:MeOH (1:1；32 mL)中之混合物中添加 10% Pd/C (0.8 g；w/w)。在 H_2 氛圍(60 psi)下將反應混合物於帕爾振盪器上保持 6 小時。完成後，經矽藻土墊過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑

-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.53 g，62%)。

【1366】 **LCMS (ESI):** *m/z* = 445.43 $(M+H)^+$

製備 3-(7-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1367】 在 0°C下向 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.53 g，5.16 mmol)於 DCM (5.3 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (5.3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚濕磨粗物質且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(7-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.49 g，92%)。

【1368】 **LCMS (ESI):** *m/z*= 345.38 $(M+H)^+$

製備 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【1369】 將 9-甲醯基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(257 mg，914 μmol)、3-(7-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (290 mg，761 μmol)及乙酸鉀(224 mg，2.28 mmol)之混合物懸浮於 THF (5.00 mL)及 DMF (0.750 mL)中。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。接著用三乙醯氧基硼氫化鈉(242 mg，1.14 mmol)一次性處理白色混合物，且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。用飽和氯化銨水溶液(5 mL)處理反應混合物，接著用 DCM (3x)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(378 mg)。**LC-MS (ESI):** m/z = 610.4 $[M+H]^+$。

製備 3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽

【1370】 用 HCl (4.0 M，於二噁烷中) (4.00 mL，16.0 mmol)處理 9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十

一烷-3-甲酸三級丁酯(377 mg，618 μmol)於二噁烷(2.00 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物 3 小時。在減壓下移除揮發物，得到 3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(381 mg)，其未經進一步純化即按原樣使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 510.3 $[M+H]^+$。

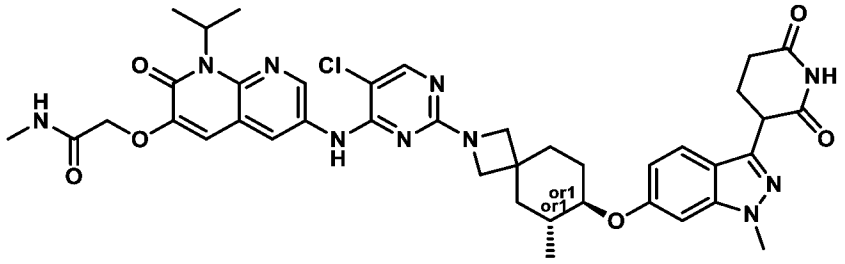
製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺

【1371】 用 DIEA (269 μL，1.54 mmol)處理 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(176 mg，402 μmol)、3-(6-(1-((3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(180 mg，309 μmol)及 CsF (188 mg，1.24 mmol)於 DMSO (2.00 mL)中之混合物。將反應混合物升溫至 80°C持續 24 小時，接著冷卻至室溫。用 DMSO 過濾反應混合物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺(67.6 mg)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.04 - 5.85 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 4H), 3.32 - 3.25 (m, 3H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 5H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 7H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.17 - 1.00 (m, 3H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 455.9 $[M+2H]^{2+}$。

實例 162. 2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-

基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (化合物 185d)



製備 2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1372】 向 2-[[6-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺(100 mg，228.69 μmol，1 當量)於 DMSO (1 mL)中之溶液中添加TEA (92.56 mg，914.75 μmol，127.32 μL，4 當量)及 3-[1-甲基-6-[[(6R,7R)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基]氧基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(136.01 mg，343.03 μmol，1.5 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-[[6-[[5-氯-2-[(6R,7R)-7-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-4-基]胺基]-1-異丙基-2-側氧基-1,8-萘啶-3-基]氧基]-N-甲基-乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((6R,7R)-7-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘

啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (1.64 mg，2.06 μmol)。

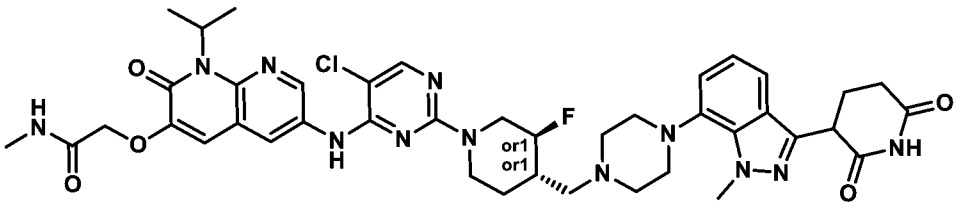
【1373】 **LC-MS (ESI):** m/z = 797.4 $[M+H]^+$。

【1374】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 - 10.83 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.04 - 5.92 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.70 - 2.69 (m, 4H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H), 1.15 (s, 1H), 0.99 (s, 2H)。

實例 163：2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 238a)



製備反-4-(4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1375】 向 6-(苯甲氧基)-5-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(1.60 g，3.85 mmol)及反-1-(三級丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸(0.95 g，3.85 mmol)於 THF (32.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.0 mL，11.55 mmol)。攪拌反

應混合物 10 分鐘。在 0°C下向此混合物中添加丙基膦酸酐(6.12 g，19.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 小時。用冷水(40 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(50-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之反-4-(4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g)。

【1376】 **LC-MS (ESI):** m/z = 645.35 $[M+H]^+$

製備反-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1377】 在 0°C下向反-4-(4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g，2.01 mmol)於 THF (26.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 BH_3.DMS (純的) (6.5 mL)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。用 MeOH (30 mL)淬滅反應混合物並濃縮且與甲醇(30 mL x 2)共蒸餾，獲得粗物質(呈硼烷 DMS 複合物形式)。向此殘餘物中添加 MeOH (150 mL)且在 80°C下回流 6 小時。將混合物冷卻至室溫，濃縮，且乾燥，得到呈灰白色固體狀之反-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.20 g)。

【1378】 **LC-MS (ESI):** m/z = 631.67 [M+H]+

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯及(3R,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1379】 藉由掌性 SFC 純化來分離反-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(1.20 g)，得到呈灰白色固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-

基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)及呈灰白色固體狀之(3R,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.50 g)。

製備(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1380】 向(3S,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.95 mmol)於 THF (60.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.72 g，120% w/w)。在室溫下於 H_2 (80 psi)壓力下攪拌混合物 16 小時。用 THF (80 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，獲得粗產物，將其用乙醚濕磨，且乾燥，得到呈淺棕色半固體狀之(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g)。

【1381】 **LC-MS (ESI):** m/z = 543.57 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-(((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1382】 在 0°C下向(3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.74 mmol)於 DCM (12.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 20 mL)共蒸餾，獲得粗產物，將其用乙醚(2 x 10 mL)濕磨且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 3-(7-(4-(((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.41 g)。

【1383】 **LC-MS (ESI):** m/z = 443.54 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-

1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1384】 向 3-(7-(4-(((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.0 mL)。在 100°C下攪拌混合物 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用冰水處理。過濾沈澱之固體且乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.049 g)。

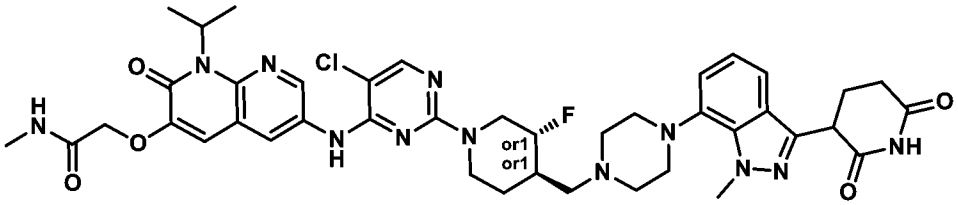
【1385】 **LC-MS (ESI):** m/z = 843.50 $[M+H]^+$

【1386】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.88 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.60, 7.00 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.95 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.46-4.31 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.21-2.75 (m, 8H), 2.68-2.58 (m, 7H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 7.20 Hz, 6H), 1.25-1.23 (m, 1H)。

實例 164：2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 238b)



製備(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1387】 向(3R,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.50 g，0.79 mmol)於 THF (50.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.50 g，100% w/w)。在室溫下於 H_2 (80 psi)壓力下攪拌混合物 16 小時。用 THF (50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，獲得粗產物，將其用乙醚濕磨，且乾燥，得到呈棕色半固體狀之(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.44 g)。

【1388】 **LC-MS (ESI):** m/z = 543.57 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1389】 在 0°C下向(3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.44 g，0.81 mmol)於 DCM (13.2 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.20 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (3 x 30 mL)共蒸餾，獲得粗產物，將其用乙醚(3 x 10 mL)濕磨，且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)

甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)。

【1390】 **LC-MS (ESI):** m/z = 443.24 $[M+H]^+$

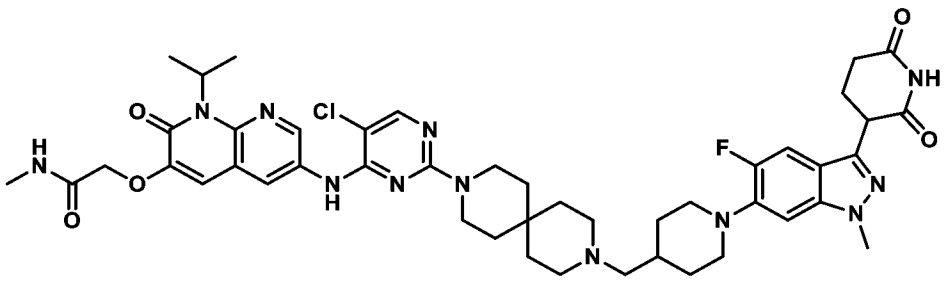
製備 2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1391】 向 3-(7-(4-(((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.0 mL)。在 100°C下攪拌混合物 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用冰水處理。過濾沈澱之固體且乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.051 g)。

【1392】 **LC-MS (ESI):** m/z = 843.55 $[M+H]^+$

【1393】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.89 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.71 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.21-7.05 (m, 3H), 5.99 (br s, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.38-4.26 (m, 5H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.36-3.14 (m, 9H), 2.68-2.62 (m, 5H), 2.50-2.31 (m, 3H), 2.17 (q, *J* = 5.60 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.36-1.34 (m, 1H)。

實例 165. 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 239)



製備 6-溴-5-氟-1H-吲唑

【1394】 向 4-溴-2,5-二氟苯甲醛(5.00 g，22.62 mmol)於 DME (50 mL)中之經攪拌溶液中添加甲氧基胺鹽酸鹽(2.00 g，23.98 mmol)及碳酸鉀(3.00 g，21.72 mmol)。在 40°C下加熱混合物 3 小時。用 DME (100 mL)稀釋混合物且經矽藻土墊過濾且用過量乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在真空下濃縮所收集之濾液，獲得粗產物。將含單水合肼 98+% (12.5 mL)之 DME (50 mL)添加至上述粗產物中且加熱至 90°C持續 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其藉由急驟層析(10-15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，獲得呈淡黃色固體狀之 6-溴-5-氟-1H-吲唑(1.30 g)。

【1395】 **LC-MS (ESI):** m/z = 214.85 $[M+H]^+$

製備 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑

【1396】 在室溫下向 6-溴-5-氟-1H-吲唑(1.30 g，6.05 mmol)於 THF (25 mL)中之經攪拌溶液中添加碘(3.07 g，12.09 mmol)及氫氧化鉀(1.70 g，30.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其用正戊烷濕磨，得到呈淡棕色固體狀之 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑(0.90 g)。

【1397】 **LC-MS (ESI):** m/z = 340.84 $[M+H]^+$

製備 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吲唑

【1398】 在 0°C下向 6-溴-5-氟-3-碘-1H-吲唑(0.90 g，2.64 mmol)於 THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.89 g，7.92 mmol)及碘甲烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物 4 小時。用水(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)萃

取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(10-15%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，獲得呈灰白色固體狀之 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(0.45 g)。

【1399】 **LC-MS (ESI):** m/z = 354.84 $[M+H]^+$

製備 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑

【1400】 向 6-溴-5-氟-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(0.45 g，1.27 mmol)及(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)硼酸(0.51 g，1.52 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(0.90 mL)中之經攪拌溶液中添加 K_3PO_4 (0.81 g，3.80 mmol)。將混合物用 N_2 吹掃 15 分鐘，繼而添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 g，0.13 mmol)。在 100℃下加熱混合物且攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，經矽藻土床過濾，且用 DCM (100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟層析(5-10%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，獲得呈淡黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑(0.45 g)。

【1401】 **LC-MS (ESI):** m/z = 520.35 $[M+H]^+$

製備 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【1402】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-5-氟-1-甲基-1H-吲唑(1.00 g，1 當量，1.93 mmol)於 1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加 9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(746 mg，1.1 當量，2.12 mmol)、三級丁醇鈉(556 mg，2.89 mL，2.0 莫耳濃度，3.0 當量，5.79 mmol)及甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (121 mg，0.075 當量，145 μmol)。將反應小瓶密封且加熱至 100℃持續 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和氯化銨(水溶液)之間。移除有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層兩次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且過濾。獲取濾液，且在減壓下移

除揮發性有機物，得到泡沫狀棕色固體。將固體溶於二氯甲烷中且在矽膠管柱上(0-20%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到呈橙色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.088 g)。**LC-MS (ESI):** m/z = 789.5 $[M+H]^+$

製備 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯

【1403】 用氫氧化鈀/碳(193.6 mg，20 重量%，0.20 當量，275.8 μmol)處理 9-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(1.088 g，1 當量，1.379 mmol)於四氫呋喃(30.0 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(6.00 mL)中之溶液。將燒瓶抽空且用氫氣(3x)回充。在 40°C下於氫氣(氣球)下攪拌混合物 21 小時。經矽藻土過濾反應混合物。用二氯甲烷洗滌濾餅。獲取濾液，且在減壓下移除揮發性有機物，得到呈深棕色固體狀之 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(930 mg)。未經進一步純化即繼續使用。**LC-MS (ESI):** m/z = 611.4 [M+1]+

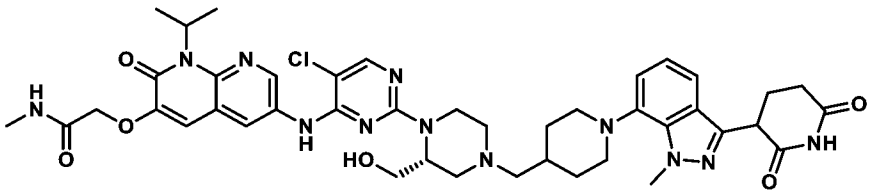
製備 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 3HCl

【1404】 向 9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸三級丁酯(930 mg，1 當量，1.52 mmol)於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加 HCl (729 mg，5.00 mL，4.0 M，於二噁烷中，13.1 當量，20.0 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈深棕色固體狀之 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 3HCl (785 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**LC-MS (ESI):** m/z = 511.4 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1405】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(180 mg，1 當量，412 μmol)於 DMSO (2.0 mL)中之溶液中添加 3-(6-(4-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 3HCl (383 mg，1.5 當量，617 μmol)及 DIEA (266 mg，359 μL，5.0 當量，2.06 mmol)。在 80°C下攪拌反應混合物 20 小時。過濾反應混合物且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到灰色固體，將其溶於乙腈:水中，冷凍，且凍乾，得到呈淺灰色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-(9-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(104 mg)。**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 10.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.10 - 5.79 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.1, 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (br s, 4H), 3.41 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 7H), 2.44 - 2.27 (m, 5H), 2.23 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.81 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.49 (br s, 4H), 1.41 (br s, 4H), 1.36 - 1.24 (m, 2H)。**LC-MS (ESI):** m/z = 456.4 [(M+H)/2]+

實例 166. 2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 155b)



製備(R)-4-(5-氯-4-((8-異丙基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1406】 向 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.1 g，0.22 mmol)及(R)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.29 g，1.37 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.11 mL，0.66 mmol)。在 100°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物傾倒至冰冷水中且攪拌 10 分鐘。過濾所獲得之沈澱物且乾燥，得到呈灰白色固體狀之粗物質(R)-4-(5-氯-4-((8-異丙基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.13 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【1407】 **LC-MS (ESI):** m/z = 617.53 $[M+H]^+$

製備(R)-2-((6-((5-氯-2-(2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1408】 向冷卻至 0°C之(R)-4-(5-氯-4-((8-異丙基-6-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-7-側氧基-7,8-二氫-1,8-萘啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.13 g，0.21 mmol)於 DCM (2.6 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (0.65 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，將其用正戊烷洗滌，獲得呈棕色半固體狀之(R)-2-((6-((5-氯-2-(2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.12 g)。

【1409】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 517.25 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1410】 向三級丁基(R)-2-((6-((5-氯-2-(2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.10 g，0.19 mmol)、1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲醛(0.1 g，0.28 mmol)及無水乙酸鈉(0.046 g，0.57 mmol)於 DCM (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.10 mL)。在室溫下攪拌混合物 3 小時，繼而在 0°C下於氮氣氛圍下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.12 g，0.57 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 13 小時。用水(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((2R)-4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.039 g)。

【1411】 **LC-MS (ESI):** m/z = 855.48 [M+H]+

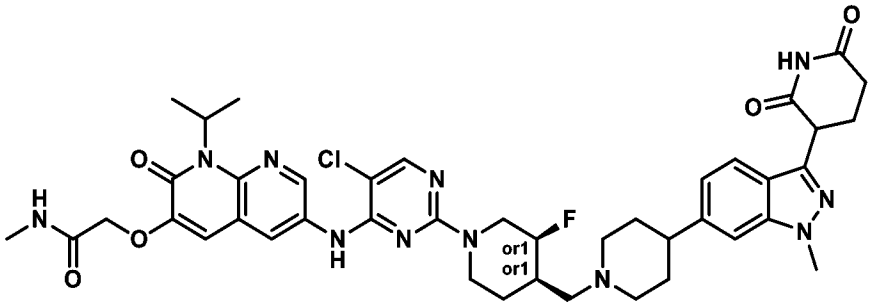
【1412】 **1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.75-8.38 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 5.95 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.85 (br, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.32 (br, 2H), 3.09-3.12 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.40 Hz, 1H), 2.50-2.51 (m, 8H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.31-2.32 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 4H), 1.73 (br, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.36-1.40 (m, 3H)。

實例 167：2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-

1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 242a)



製備 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1413】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(12.0 g，23.98 mmol)及 4-溴哌啶-1-甲酸三級丁酯(12.6 g，47.96 mmol)於 MeOH (180 mL)中之經攪拌溶液中添加氯化鎳(II)乙二醇二甲醚複合物(0.52 g，2.39 mmol)、1,10-啡啉(0.86 g，4.79 mmol)、錳(2.63 g，47.96 mmol)及四氟硼酸鈉(1.31 g，11.99 mmol)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘，繼而添加 4-乙基吡啶(1.28 g，11.99 mmol)。在 70°C 下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，獲得粗產物，將其藉由急驟層析(50-100%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(7.0 g)。

【1414】 **LC-MS (ESI):** m/z = 605.36 $[M+H]^+$

製備 6-(苯甲氧基)-3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇

【1415】 在 0°C下向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

哌啶-1-甲酸三級丁酯(7.0 g，11.58 mmol)於 DCM (210 mL)中之溶液中添加 TFA (14 mL，2 v)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 50 mL)共蒸餾，獲得粗產物，將其用乙醚(2 x 10 mL)濕磨，得到呈淡棕色固體狀之 6-(苯甲氧基)-3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(8.0 g)。

【1416】 **LC-MS (ESI):** m/z = 415.36 $[M+H]^+$

製備順-4-(4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1417】 向 6-(苯甲氧基)-3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-醇(4.0 g，9.65 mmol)及順-1-(三級丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸(2.38 g，9.65 mmol)於 DMF (40 mL，10 v)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (3.11 g，24.12 mmol)及 HATU (4.4 g，11.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用冰水處理。過濾固體沈澱物且乾燥，得到粗產物，將其藉由急驟層析(50-100% 乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淡黃色固體狀之順-4-(4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.0 g)。

【1418】 **LC-MS (ESI):** m/z = 644.36 $[M+H]^+$

製備順-4-((4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1419】 在 0°C下向順-4-(4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-羰基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，6.21 mmol)於 THF (80.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 BH_3.DMS (純的) (8.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。用 MeOH (30 mL)淬滅反應混合物，濃縮，且與甲醇(30 mL)共蒸餾，得到粗產物。向此混合物中添加 MeOH (150 mL)。使所得混合物回流 4 小時，冷卻至室溫，濃縮，且乾燥，得到呈灰白色固體狀之順-4-((4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基

吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g)。

【1420】 **LC-MS (ESI):** m/z = 630.39 $[M+H]^+$

製備(3S,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯及(3R,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1421】 藉由掌性 SFC 分離順-4-((4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(1.50 g)，得到呈灰白色固體狀之(3S,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)及呈灰白色固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g)。

【1422】 **LC-MS (ESI):** m/z = 630.39 $[M+H]^+$

【1423】 **LC-MS (ESI):** m/z = 630.70 $[M+H]^+$

製備(3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1424】 向(3S,4R)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.95 mmol)於 THF (60.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.72 g，120% w/w)。在室溫下於 H_2 (80 psi)壓力下攪拌混合物 16 小時。用 THF (80 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，獲得粗產物，將其用乙醚濕磨，且乾燥，得到呈淺棕色半固體狀之(3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g)。

【1425】 **LC-MS (ESI):** m/z = 542.51 $[M+H]^+$

製備 3-(6-(1-(((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1426】 在 0°C下向(3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.74 mmol)於 DCM (12.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 20 mL)共蒸餾，獲得粗產物，將其用乙醚(2 x 10 mL)濕磨，且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 3-(6-(1-(((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40 g)。

【1427】 **LC-MS (ESI):** m/z = 442.26 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

【1428】 向 3-(6-(1-(((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20 g，0.45 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.08 g，0.18 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (2.0 mL)。在 100°C下攪拌混合物 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用冰水處理。過濾沈澱之固體且乾燥，獲得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3S,4R)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙

基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.023 g)。

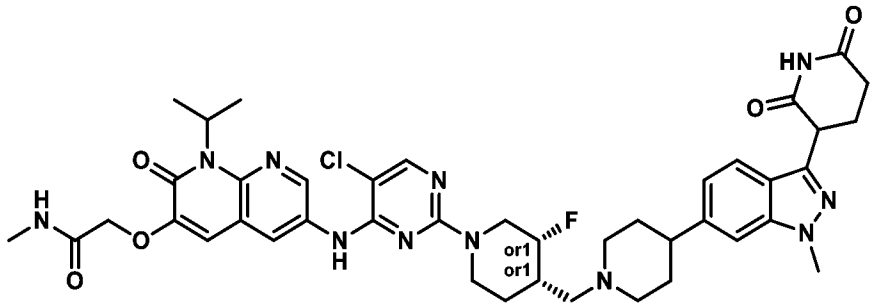
【1429】 **LC-MS (ESI):** m/z = 842.52 $[M+H]^+$

【1430】 **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.95-4.8 (m, 2H), 4.59 (s, 3H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.1-2.92 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 5H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.79 (br s, 4H), 1.60-1.51 (m, 7H),1.45-1.35 (m, 1H)。

實例 168：2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

(化合物 242b)



製備(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1431】 向(3R,4S)-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.60 g，0.95 mmol)於 THF (60.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20%氫氧化鈀(0.72 g，120% w/w)。在室溫下於 H_2 (80

psi)壓力下攪拌混合物 16 小時。用 THF (80 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土床過濾，且用 THF:DCM (1:1，200 mL)洗滌。濃縮濾液且乾燥，獲得粗產物，將其用乙醚濕磨且乾燥，得到呈淺棕色半固體狀之(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g)。

【1432】 **LC-MS (ESI):** m/z = 540.37 $[M-H]^-$

製備 3-(6-(1-(((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1433】 在 0°C下向(3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.73 mmol)於 DCM (12.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物且與 DCM (2 x 20 mL)共蒸餾，獲得粗產物，將其用乙醚(2 x 10 mL)濕磨，且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 3-(6-(1-(((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.28 g)。

【1434】 **LC-MS (ESI):** m/z = 442.26 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺]

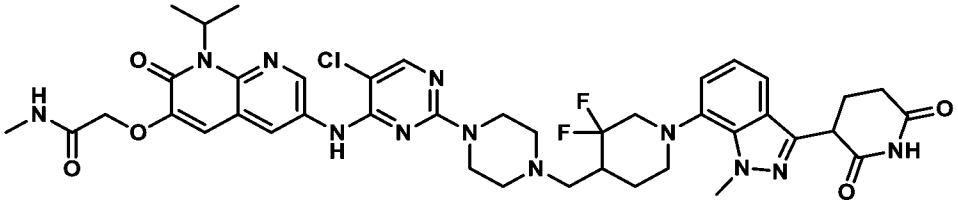
【1435】 向 3-(6-(1-(((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.13 g，0.29 mmol)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.04 g，0.11 mmol)於 DMSO (1.3 mL)中之經攪拌溶液中添加 DIPEA (1.3 mL)。在 100°C下攪拌混合物 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰水中。過濾沈澱之固體且乾燥，獲

得粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺[*rel*-2-((6-((5-氯-2-((3R,4S)-4-((4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺] (0.008 g)。

【1436】 **LC-MS (ESI):** m/z = 842.52 $[M+H]^+$

【1437】 **^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)**: δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.95-4.81(m, 2H), 4.59 (s, 3H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 5H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.79 (br s, 4H), 1.60-1.51 (m, 7H),1.45-1.35 (m,1H)

實例 169：2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 241)



製備 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1438】 在 0℃下向 3,3-二氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，3.98 mmol)及 4-硝基苯磺醯氯(1.76 g，7.96 mmol)於 CH_3CN (20.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.6 mL)及 DMAP (0.048 g，3.98 mmol)。攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(20

mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(10%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g)。

【1439】 **LC-MS (ESI):** m/z = 459.10 $[M+Na]^+$

製備 4-硝基苯磺酸(3,3-二氟哌啶-4-基)甲酯

【1440】 在 0°C下向 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.60 mmol)於 DCM (7.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (0.7 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 4-硝基苯磺酸(3,3-二氟哌啶-4-基)甲酯(0.7 g)。

【1441】 **LC-MS (ESI):** m/z = 337.06 $[M+H]^+$

製備 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1442】 在 0°C下向 4-硝基苯磺酸(3,3-二氟哌啶-4-基)甲酯(0.7 g，2.08 mmol)於 THF (10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.08 mL，0.20 mmol)及 DMAP (0.021 g，6.24 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 12 小時。用水(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(30%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈棕色膠狀之 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.8 g)。

【1443】 **LC-MS (ESI)**: m/z = 493.30 $[M+Na]^+$

製備 4-((1-((苯甲氧基)羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1444】 在室溫下向 3,3-二氟-4-((((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.8 g，1.11 mmol)之經攪拌溶液中添加含 Boc-哌嗪(0.64 g，3.33 mmol)及 DIPEA (1.39 mL，7.7 mmol)之乙腈(8.0 mL)。在 80°C下攪拌所得混合物 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。

分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈無色膠狀之 4-((1-((苯甲氧基)羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.5 g)。

【1445】 **LC-MS (ESI):** m/z = 454.27 $[M+H]^+$

製備 4-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1446】 向 4-((1-((苯甲氧基)羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.10 mmol)於 THF (5.0 ml)中之經攪拌溶液中添加 10% Pd/C (100% w/w) (0.5 g)。在室溫下於氫氣壓力(90 psi)下保持反應混合物 12 小時。經矽藻土過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 4-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.4 g)。

【1447】 **LC-MS (ESI):** m/z = 320.37 $[M+H]^+$

製備 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1448】 將 4-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.4 g，1.25 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑於 1,4-二噁烷(16.0 mL)中之經攪拌溶液使用氮氣脫氣 15 分鐘。向此混合物中添加 Pd-PEPPSI-iHEPT(Cl) (0.08 g，0.08 mmol)及 NaOtBu (0.36 g，3.75 mmol)。在 80°C下攪拌所得混合物 6 小時。經矽藻土過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，將其藉由急驟管柱層析(60-70%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.1 g)。

【1449】 **LC-MS (ESI):** m/z = 739.68 $[M+H]^+$

製備 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【1450】 向 4-((1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.1 g，0. mmol)於 THF (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$ (100% w/w) (0.1 g)。在室溫下於氫氣壓力(90 psi)下保持反應混合物 12 小時。經矽藻土過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色膠狀之 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.04 g)。

【1451】 **LC-MS (ESI):** m/z = 561.68 $[M+H]^+$

製備 3-(7-(3,3-二氟-4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【1452】 在 0°C下向 4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.04 g，0.07 mmol)於 DCM (2.0 ml)中之經攪拌溶液中添加 TFA (2.0 ml)。在室溫下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 3-(7-(3,3-二氟-4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.02 g)。

【1453】 **LC-MS (ESI):** m/z = 477.24 $[M+H]^+$

製備 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺

【1454】 在室溫下向 3-(7-(3,3-二氟-4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.02 g，0.04 mmol)於無水 DMSO (1.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL)及 2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.009 g，0.02 mmol)。在 120°C下加熱混合物且攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 2-

((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-基)氧基)-N-甲基乙醯胺(0.009 g)。

【1455】 **LC-MS (ESI):** m/z = 861.45 $[M+H]^+$

【1456】 **^{1}H NMR 數據: (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 3H), 5.96 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 6H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.35-2.31 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 10.80 Hz, 8H)。

【1457】 使用與前述實例中所述之彼等類似之方法合成以下實例：

實例編號	化合物編號	LCMS (ESI)	^{1}H NMR
81	**163a**	m/z = 447.3 $[M/2+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.44 - 1.29 (m, 2H)。
82	**164**	m/z = 743.3 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.59 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
83	**165**	m/z = 728.3 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H),

			1.58 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
84	**166**	m/z = 728.3 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
85	**167**	m/z = 842.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 3H), 1.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。
86	**168a**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36-7.36 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.68 (s, 4H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 4H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 3H), 1.62 (br s, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.39-1.36 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
87	**168b**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 5.96 (br s, 1H), 4.59-4.55 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 5H), 3.24 (br, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 7H), 2.33-2.30 (m, 4H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
88	**170**	m/z = 837.58 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.00 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 5.31 (q, *J* = 9.20 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.25-3.23 (m, 3H), 2.62-2.59 (m, 6H), 2.40-2.39 (m, 4H), 2.30-2.27 (m, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.73 (br s, 1H), 1.50-1.44 (m, 2H)。
89	**171**	m/z = 853.61 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32-3.18 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 7H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 6H), 1.55 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.24 (s, 1H), 1.13-1.11 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)。
90	**172**	m/z = 853.54	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (bs,

		$[M+H]^+$	1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.40 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.68-2.64 (m, 7H), 2.33-2.27 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.35 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)。
91	**173**	m/z = 837.54 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 5H), 3.15-3.18 (m, 4H), 2.59-2.60 (m, 9H), 2.30-2.32 (m, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 11H), 1.36-1.49 (m, 2H)。
92	**174a**	m/z = 837.58 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.98 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 18.00 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 20.40 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.00, 6.80 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.32 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (br, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.60-2.58 (m, 7H), 2.40 (br, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 9.60 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 1.49-1.36 (m, 9H)。
93	**174b**	m/z = 837.54 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.80 (s, 1H),9.01 (s, 1H), 8.81-8.71 (m, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.60-2.58 (m, 8H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 3H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.70-1.41 (m, 7H), 1.40-1.30 (m, 2H),
94	**175a**	m/z = 837.54 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.09-6.97 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.80 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 9.60 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 7H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 7H), 1.06 (s, 1H)。
95	**175b**	m/z = 837.50 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 3.47 (br, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 2.61-2.59 (m, 8H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 7H), 1.06 (s, 1H)。
96	**176d**	m/z = 839.44 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26-8.27 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.12 (s,

			1H), 6.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.2 (br, 4H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 7H), 2.44-2.42 (m, 3H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 7H), 1.30-1.28 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 3H)。
97	**177b**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.8 (s, 1H), 9.11 (m, 2H), 8.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.06 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.26 (m, 5H), 4.08 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.20 (m, 9H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.58-1.56 (m, 8H), 1.35 (s, 1H), 0.85-0.83 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
98	**177c**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.38-7.37 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.33-4.32 (q, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 8H), 2.67-2.64 (m, 3H), 2.61-2.59 (m, 3H), 2.50-2.45 (br, 1H), 2.33-2.32 (s, 1H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.51 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。
99	**178**	m/z = 841.6 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.02 - 5.90 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.39 - 2.72 (m, 5H), 2.71 - 2.57 (m, 5H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.55 - 1.47 (m, 4H)。
100	**179a**	m/z = 853.57 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.25-9.21 (m, 2H), 9.06 (br s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.40, 5.60 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.40 Hz, 3H), 3.36-3.32 (m, 5H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.00 Hz, 6H), 2.18 (s, 2H), 1.91-1.89 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 9H), 1.36-1.34 (m, 4H)。
101	**179b**	m/z = 853.47 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 15.60 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.79-4.18 (m, 8H), 3.66 (br, 2H), 3.11-2.68 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 7H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 8H), 1.20-1.19 (m, 6H)。
102	**180a**	m/z = 796.50 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H) 4.60 (s, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 5H), 3.67

			(s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.70-260 (m, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.27-2.22 (m,1H), 2.16-2.11 (m,1H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.68-1.50 (m, 8H), 1.41-1.30 (m, 1H)。1.20-1.12 (m,1H), 1.00-0.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。
103	**180b**	m/z = 796.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.31-7.30 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.96 (brs, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 12H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 8.80 Hz, 3H)。
104	**180c**	m/z = 796.50 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 7H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.69-2.68 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 3H), 1.70-1.34 (m, 9H), 1.20-1.05 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H)。
105	**180d**	m/z = 796.45 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.81 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 7H), 3.60 (brs, 1H), 2.68-2.67 (m, 3H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.58-1.57 (m, 8H), δ 1.50-1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
106	**181**	m/z = 783 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.87 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.09 - 5.84 (m, 1H), 4.73 - 4.48 (m, 3H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 6H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.81 - 1.52 (m, 9H)
107	**187**	m/z = 837.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 9.20 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 10.00 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 12.00 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 4.80 Hz, 3H), 2.37 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 2.12-2.14 (m, 3H), 1.67 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.20 Hz, 6H), 1.36 (s, 3H), 0.98-0.95 (m, 2H)。
108	**188a**	m/z = 823.6 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.93 (s, 1H), 9.64 - 9.56 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.02 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 6H),

			2.60 (s, 2H), 2.52 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 7H), 1.25 - 0.99 (m, 6H)。
109	**188b**	m/z = 823 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.03 - 5.84 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.18 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 5H), 2.43 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 6H), 1.27 - 0.90 (m, 7H)。
110	**189a**	m/z = 856.8 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.80 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (br d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (br t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.89 (m, 3H), 5.89 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (br dd, *J* = 5.1, 9.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.69 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.56 (br d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.09 (br dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (br s, 2H)。
111	**190**	m/z = 824.50 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (brs, 4H), 2.60-2.59 (m, 8H), 2.48 (br, 3H), 2.28-2.27 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 7H), 1.01-1.10 (m, 2H)。
112	**191**	m/z = 851.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.01-6.095 (m, 3H), 5.96 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 5H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.27 (s, 4H), 2.68-2.50 (m, 7H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.14-1.18 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 9H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.9-0.8 (m, 2H)。
113	**192a**	m/z = 839.59 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.9 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55-4.38 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20-2.80 (m, 8H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.33 (s, 1H), 2.14-2.16 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.57-1.58 (m, 7H), 1.39-1.13 (m, 5H)。
114	**192b**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.80-8.60 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 6H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 7H), 1.35-1.33 (m, 4H)。

115	**193a**	m/z = 839.52 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.98 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H) 4.35-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.31 (br s, 2H), 3.10 (bs, 6H), 2.79-2.67 (m, 7H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 9H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 3H)。
116	**194b**	m/z = 854.49 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.12 (s 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 3H), 5.96 (bs, 1H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.327 (bs, 2H), 2.78-2.58 (m, 9H), 2.31 (bs, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 10H), 1.28-1.17 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H)。
117	**195a**	m/z = 837.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.35-4.31 (m, 1H) 4.25 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.39-3.28 (s, 7H), 2.75-2.66 (m, 7H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H) 1.58-1.56 (m, 8H), 1.35-1.30 (m, 3H)。
118	**197b**	m/z = 851.45 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.25-3.00 (m, 5H), 2.84-2.81 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.20-0.90 (m, 8H)。
119	**199**	m/z = 809.8 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.1, 8.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.68 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (br s, 4H), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.51 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.25 (m, 6H)。
120	**200**	m/z = 851.41 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): 10.90 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.25 (s 1H), 8.10 (s,1H), 7.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 5.95 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.47(br s, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 10 Hz 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 3H)。
121	**201a**	m/z = 852.44 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 9.02 (s 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.95 (bs, 1H),

			4.57-4.54 (m, 4H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 6H), 3.79-3.74 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 7H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.81-1.55 (m, 14H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.97 (s, 3H)。
122	**202**	m/z = 754.5 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.81 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 5H), 2.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 8.3, 14.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)
123	**203**	m/z = 840.3 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.07 - 5.84 (m, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.05 (m, 5H), 3.79 - 3.64 (m, 3H), 3.40 - 3.28 (m, 4H), 3.18 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 5H), 2.41 - 2.22 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 8H)
124	**206**	m/z = 319.1 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.90 - 10.75 (m, 1H), 9.11 - 8.60 (m, 2H), 8.50 - 8.19 (m, 1H), 8.06 - 7.85 (m, 2H), 7.47(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 6.76 (m, 1H), 6.45 - 6.17 (m, 2H), 6.12 - 5.79 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.32 - 2.22 m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.39 -1.21 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)
125	**207**	m/z = 768.6 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.83 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.08 - 5.86 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.34 - 2.22 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)
126	**208a**	m/z = 883.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.11-5.70-5.50 (m, 1H), 4.80-4.00 (m, 7H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 9H), 2.80-2.58 (m, 7H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 8H), 1.30-1.0 9 (m, 6H)。
127	**208b**	m/z = 883.48 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.80 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.029-6.99 (m. 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 5H), 3.80 (br s, 1H), 3.46-3.45 (m, 4H), 3.14-

			3.17 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 6H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.50-1.35 (br s, 3H), 1.20-1.08 (m, 6H)。
128	**209**	m/z = 837.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.96 (br s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 7H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.13-1.10 (m, 1H)。
129	**211**	m/z = 839.44 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 400 MHz, DMSO-d6: δ 5.95 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = -12.00 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 3.01-2.95 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.30-2.29 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = -8.00 Hz, 8H)。
131	**213**	m/z = 755.5 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.86 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)
132	**216a**	m/z = 825.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 3H), 1.80 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
133	**216c**	m/z = 825.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (dd, J = 19.2, 11.1 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 29.5, 12.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.49 (m, 6H), 2.35 - 1.97 (m, 6H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
134	**216d**	m/z = 825.4	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.08 (s,

		$[M+H]^+$	1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.10 - 2.84 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.31 - 2.08 (m, 4H), 1.80 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
135	**217a**	m/z = 838.45 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.45-8.38 (m 2H), 8.00-7.99 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.08-6.38 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 5H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.23-1.18 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。
136	**217b**	m/z = 838.45 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 3.91 (brs, 2H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.14 (s, 7H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.36 (s, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H)。
137	**218a**	m/z = 811.43 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89-8.81 (m, 1H), 8.45-8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.21 (m, 5H), 2.67-2.50 (m, 10H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91-1.47 (m, 7H)。
138	**218b**	m/z = 811.39 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82-8.89 (m, 1H), 8.30-8.45 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.24-4.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 3H), 3.32 (brs, 5H), 2.58-2.59 (m, 7H), 2.29-2.39 (m, 5H), 2.17-2.18 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 8H)。
139	**219**	m/z = 840.43 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): 10.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s 1H),7.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.96 (bs, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (br s, 4H), 3.40 - 3.22 (m, 11H), 2.75-2.59 (m, 5H), 2.40.-2.30 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8Hz, 6H)。
140	**220**	m/z = 839.36 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.20 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 5.97

			(br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 5H), 2.40-2.30 (s, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 6H)。
141	**221b**	m/z = 850.2 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.83 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 2H), 6.06 - 5.90 (m, 1H), 5.75 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.03 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.93 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.37 - 1.21 (m, 1H)
142	**222**	m/z = 800.7 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.88 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 6.10 - 5.81 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 5H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.31 (m, 11H)
143	**223**	m/z = 839.44 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.97 (bs, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.30-3.15 (m, 8H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 5H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。
144	**225**	m/z = 826.33 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.581(s, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.24(s, 3H), 4.05 (br, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.265 (br s, 3H), 2.984 (br, 1H), 2.74-2.61 (m, 8H), 2.29 (s, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 7H), 1.65 (br, 2H)。
145	**227a**	m/z = 881.46 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.21-6.96 (m, 6H TFA 鹽), 6.91 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 4.58-4.50 (m, 4H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.18-3.12 (m, 3H), 3.00-2.88 (m, 5H), 2.68-2.61 (m, 8H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 8H), 1.35 (s, 2H)。
146	**228a**	m/z = 811.39 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, J4 Hz, 1H), 8.31-8.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55-6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.34

			(s, 1H), 5.98 (br, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.40 (br, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 6H), 2.49-2.43 (m, 5H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.20 -2.09 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.56-1.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H)。
147	**229**	m/z = 426.3 $[M/2+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 10.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.50 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.95 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (br dd, *J* = 5.1, 8.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 - 3.41 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 2.77 (br s, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.57 (br d, *J* = 6.9 Hz, 10H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)
148	**230**	m/z = 426.3 $[M/2+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 5.97 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.1, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 4H), 2.75 - 2.56 (m, 6H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 1.93 (m, 5H), 1.70 - 1.40 (m, 12H)
149	**231a**	m/z = 855.47 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 4.58-4.54 (m, 5H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 9H), 2.30 (s, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.85-0.83 (m, 2H)。
150	**231b**	m/z = 855.5 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.20 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 5H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.68 (brs, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.04-2.85 (m, 3H), 2.62-2.61 (m, 5H), 2.40-2.38 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.64 (d, *J* = 14.80 Hz, 6H), 1.36 (s, 1H), 1.05 (brs, 2H)。
151	**232a**	m/z = 855.6 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 2.97-2.84 (m, 5H), 2.67-2.59 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.38 (br, 1H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H), 1.03 (m, 2H)。
152	**233a**	m/z = 854.48 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 3H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.00 (s,

			1H), 4.51- 4.52 (m, 3H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 8H), 2.20-2.18 (m, 5H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 11.20 Hz, 6H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)。
170	**197a**	m/z = 853.51 [M+H]+	**1H NMR** 400 MHz, DMSO-d6 : δ 10.89 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 5.95 (br s, 1H), 4.60-4.45 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.64 (d, J = 5.60 Hz, 3H), 2.50-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), δ 2.00-2.14 (m, 1H), 1.89 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.24-1.26 (m, 9H)。
171	**210a**	m/z = 823.48 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.80, 8.00 Hz, 1H), 7.26-6.96 (m, 2H), 5.95 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.40 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 5.20 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 3.03-2.88 (m, 3H), 2.68-2.61 (m, 5H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.00 Hz, 3H)。
172	**210b**	m/z = 823.48 [M+H]+	**1H NMR**, 400 MHz, DMSO-d6: δ 10.91 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.80, 8.00 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, J = 12.40 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 5.20 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.59-3.51 (br, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 3H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 5H), 2.39-2.51 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.00 Hz, 3H),
173	**224**	m/z = 839.36 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.25 (br s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.59-2.70-2.55 (m, 5H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 6H), 1.25-1.23 (s, 2H), 0.85 (s, 1H)。
174	**235**	m/z = 839.52 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.80 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.43 (brs, 2H), 8.28 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 3H), 2.77-2.74 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.89 (brs, 2H),

			1.75-1.65 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.00 Hz, 6H), 1.35 (s, 2H) 0.99 (m, 2H)。
175	**236**	m/z = 839.52 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.00-6.99 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.20 (brs, 4H), 2.77-2.75 (m, 5H), 2.70-2.61 (m, 5H), 2.32-2.31 (m, 3H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 3H), 1.58 (d, J = 8.80 Hz, 6H), 1.46 (s, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H)。
176	**221c**	m/z = 850.4 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.83 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 - 6.35 (m, 2H), 6.16 - 5.92 (m, 1H), 5.75 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.18 (dd, J = 5.1, 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 2.68 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.47 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.93 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.39 - 1.19 (m, 1H)
177	**221d**	m/z = 850.5 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.82 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.88 - 8.70 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.03 - 5.88 (m, 1H), 5.88 - 5.74 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.77 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
178	**232b**	m/z = 855.5 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 4H), 2.86-2.84 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.40 Hz, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.41 (brs, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.03 (m, 2H)。
179	**198**		**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 - 8.38 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 8.3, 10.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.9, 8.4 Hz, 1H), 6.06 - 5.87 (m, 1H), 4.81 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 3H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.22 (br s, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 5H), 2.56 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.92 (br d, J = 10.5 Hz, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 8H), 1.49 - 1.35 (m, 2H)。
180	**193b**	m/z = 839.44 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4

			Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 5.95 (br s, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 5H) 3.15 (s, 2H), 2.82 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.25-2.16 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 7H), 1.35-1.26 (m, 5H)。
181	**195b**	m/z = 837.31 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.61 (br s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.67-2.58 (m12H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.57-1.56 (m, 6H), 38-1.23 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 3H)。
182	**201b**	m/z = 852.45 [M+H]+	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.84 (s, 1H), 9.02 (s 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.95 (bs, 1H), 4.57-4.54 (m, 4H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 6H), 3.76-2.59 (m, 9H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.81-1.55 (m, 14H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.97 (s, 3H)。

實例 P1

立體異構混合物之解析

【1458】　使用**表 P1** 中所述之方法解析立體異構物之混合物。

起始物質	分離方法	滯留時間	最終產物
7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak IH (30 × 250mm，內徑：5μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.2%二乙胺之 MeOH)；等度溶離 B%：50%；流動速率：100mL/min；偵測器：PDA；波長：225 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 10.1 分鐘	**156a** (實例 48)
		R_T = 8.13 分鐘	**156b** (實例 53)
		R_T = 7.36 分鐘	**156c** (實例 54)
		R_T = 10.7 分鐘	**156d** (實例 55)
7-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	管柱：Lux-Cellulose-4 (30 × 250mm，內徑：5μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.2% NH_3•H_2O 之 ACN/MeOH)；等度溶離 B%：40%；流動速率：100mL/min；偵測器：PDA；波長：225 nm；管柱溫度：30℃；背壓：100 巴	R_T = 3.19 分鐘	**159a** (實例 51)
		R_T = 3.07 分鐘	**159b** (實例 52)
7-羥基-6-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak AD-3 (50mm × 4.6mm，3 μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 iPrOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 1.28 分鐘	**185a** (實例 72)
		R_T = 1.04 分鐘	**185b** (實例 73)
		R_T = 1.16 分鐘	**185c** (實例 74)
		R_T = 1.27	**185d**

		分鐘	(實例 162)
4-(1-(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)-1-羥乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯	管柱：Lux-Cellulose-4 (4.6 × 150mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.2% NH_3•H_2O 之 ACN/MeOH)；等度溶離 B%：50%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：230 nm；管柱溫度：30°C；背壓：100 巴	R_T = 5.37 分鐘	**194a** (實例 76)
		R_T = 6.47 分鐘	**194b** (實例 116)
7-(苯甲基胺基)-6-(三氟甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak AD-3 (50mm × 4.6mm，3 μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 0.53 分鐘	**221a** (實例 78)
		R_T = 0.85 分鐘	**221b** (實例 141)
		R_T = 1.31 分鐘	**221c** (實例 176)
		R_T = 0.63 分鐘	**221d** (實例 177)
反-4-((4-(3-(2-(苯甲氧基)-6-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Lux-Cellulose-4 (4.6 × 150mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.2% NH_3•H_2O 之 ACN/MeOH)；等度溶離 B%：40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：330 nm；管柱溫度：30°C；背壓：100 巴	R_T = 8.23 分鐘	**238a** (實例 163)
		R_T = 10.20 分鐘	**238b** (實例 164)
順-4-((4-(3-(6-(苯甲氧基)-2-羥基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak AD-H (4.6 × 250mm，內徑：5μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.2% 7N NH_3•H_2O 之 ACN/MeOH)；等度溶離 B%：45%；流動速率：3 mL/min；偵測器：PDA；波長：225 nm；管柱溫度：30°C；背壓：100 巴	R_T = 5.45 分鐘	**242a** (實例 167)
		R_T = 6.08 分鐘	**242b** (實例 168)

實例 B1

基於 HiBiT 之降解檢定

【1459】 自整合 DNA 技術(Integrated DNA Technologies，IDT)合成與 N 端 HiBiT 編碼序列融合之人類 BCL6 蛋白質編碼開放閱讀框。緊接著，將 N-HiBiT-BCL6 序列選殖至 pLV-UBC-PGK-Puro (一種購自 Vectorbuilder 之慢病毒質體)中，以產生 pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro。藉由 pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro 質體與慢病毒包裝質體混合物(Cellecta)之共轉染，自 Lenti-X™ 293T 細胞(Clontech)產生慢病毒粒子。用慢病毒轉染 HT1080 [HT1080] (ATCC CCL-

121)細胞，且藉由與 1 μg/mL 嘌呤黴素(puromycin) (Thermofisher)一起培育來建立與慢病毒載體穩定整合之 HT1080 細胞。

【1460】 將表現 N 端 HiBiT 標記之 BCL6 之 HT1080 細胞分配至經不同濃度之化合物預點漬之 384 孔板中。將五千個細胞於 40 μL RPMI 1640 培養基加上 10%胎牛血清(10082-147，Thermofisher)中接種至各孔中。在 37°C與 5% CO_2 下培育 5 小時後，將 30 μL NANO-GLO® HiBiT 溶解偵測系統工作溶液(Promega)添加至各孔中且在室溫下培育 15 分鐘。培育後，在 PHERAstar FSX 板讀取器(BMG)上讀出發光。將各指示濃度下之 BCL6 降解針對 DMSO 對照進行正規化。使用四參數羅吉斯模型(four-parameter logistic model)繪製 BCL6 降解曲線。

【1461】 **表 B1** 提供本揭示案之某些化合物之 Y_{min} 及 EC_{50} 值。

表 B1.

化合物編號	Y_{min} (5 h)	EC_{50} (5 h)
101	++++	++++
102	++++	+++
103	++++	+++
104	+++	++++
105a	++++	+++
106a	++	++++
107	+++	++++
108	++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	++++
112	++++	++++
113	++++	+++
114	+++	++++
115	+++	++++
117	++++	++++
118	++++	++++
119	+++	++++
120	++++	++++
121	+++	++++
122a	++	+++
122b	+++	+++

化合物編號	Y_{min} (5 h)	EC_{50} (5 h)
123a	++	++++
123b	++++	++++
132	++++	++++
133	++++	++++
134	+++	++++
135	++++	++++
136a	++++	++++
137	++++	++++
138	++++	++++
139	+++	++
140	+++	++++
141a	+++	+++
142	+++	++++
143	++++	++++
144	++++	++++
145	++++	++++
146a	++++	+++
146b	++++	+++
147	++++	++++
148	+++	++++
149	+++	+++
150	++++	++++
151a	+++	++++
151b	++	++++
152	+++	+++
153a	+++	++++
153b	+++	++++
154	++++	++++
155a	+++	+++
155b	++++	++++
156a	++++	++++
156b	++++	++++
156c	++++	++++
156d	++++	++++
157	++++	+++
158	++	++++
159a	+++	++++
159b	+++	++++
160	++++	++++
161	++++	+++
162	++++	++++
163a	+++	++

化合物編號	Y_{min} (5 h)	EC_{50} (5 h)
164	+++	++++
165	++	++++
166	+++	++++
167	++++	++++
168a	+++	+++
168b	+++	+++
169a	++++	++++
169b	++++	++++
170	++++	+++
171	++	++++
172	+++	+++
173	++	+++
174a	++	++++
174b	+++	+++
175a	+++	++++
175b	+++	++++
176a	+++	++++
176b	+++	++++
176c	+++	+++
176d	+++	++++
177a	++++	+++
177b	+++	+++
177c	+++	++
177d	++++	+++
178	+++	++++
179a	+++	++
179b	+++	++
180a	+++	+++
180b	+++	++++
180c	++++	++++
180d	++++	++++
181	+++	+++
182	++++	++++
183	++++	++++
184	++++	++++
185a	++++	++++
185b	++++	++++
185c	++++	++++
185d	++++	++++
186	++++	+++
187	+++	+++
188a	+++	+++

化合物編號	Y_{min} (5 h)	EC_{50} (5 h)
188b	++++	+++
189a	++++	+++
190	++	+++
191	+++	+++
192a	++++	+++
192b	++++	+++
193a	+++	+++
193b	++++	+++
194a	++++	+++
194b	+++	+++
195a	++++	+++
195b	+++	+++
196	+++	++++
197a	+++	+++
197b	++++	+++
198	++	+++
199	++++	++++
200	+++	+++
201a	++	++++
201b	+++	++++
202	++++	++++
203	++++	++++
204	++++	+++
205	++++	++++
206	++++	++++
207	+++	++++
208a	+++	+++
208b	++++	+++
209	+++	++++
210a	++++	+++
210b	++++	+++
211	+++	++++
212	++++	++++
213	++++	++++
214	+++	++++
215a	+++	++++
215b	+++	+++
216a	++	+++
216b	+++	+++
216c	++	++++
216d	+++	++++
217a	++++	+++

化合物編號	Y_{min} (5 h)	EC_{50} (5 h)
217b	+	+
218a	+++	++++
218b	+++	++++
219	+++	++++
220	+++	++++
221a	++++	++++
221b	++++	++++
222	++	+++
223	++++	++++
224	+++	++++
225	++++	+++
226a	+++	++++
227a	++	++++
228a	+++	++++
228b	++	+++
229	++++	++++
230	+++	+++
231a	++++	+++
231b	++++	++++
232a	+++	++++
232b	+++	++++
233a	++++	+++
234	++	++
235	+++	+++
236	+++	++++
237	++++	++++
238a	++++	+++
238b	++++	+++
239	++++	+++
240	++++	+++
241	++++	+++
242a	++++	++++
242b	++++	++++

注釋：

$Y_{min} < 30\%$：「++++」；$30\% \leq Y_{min} < 50\%$：「+++」；$50\% \leq Y_{min} < 70\%$：「++」；$Y_{min} \geq 70\%$：「+」；

$EC_{50} < 10$ nM：「++++」；10 nM $\leq EC_{50} <$ 100 nM：「+++」；100 nM $\leq EC_{50} <$ 1000 nM：「++」；$EC_{50} \geq 1000$ nM：「+」

實例 B2

細胞增殖檢定

【1462】 將 OCI-Ly1 (DSMZ：ACC 722)、SU-DHL-5 (ATCC CRL-2958)、Toledo (ATCC CRL-2631)及 WSU-DLCL2 (DSMZ： ACC 575)細胞以 1,000 個細胞/孔於 50 μL RPMI 1640 培養基加上 10%胎牛血清(10082-147，Thermofisher)中接種至 384 孔板中。將板用不同濃度之化合物預點漬。在 37°C與 5% CO_2 下培育 5 天後，根據製造商之說明書(Promega)使用 CELLTITER-GLO®細胞存活力檢定套組評估細胞存活力。將各濃度下之相對細胞增殖針對 DMSO 對照進行正規化。

參考文獻：

OCI-Ly1 細胞：

1) Chang, H., Blondal 等人, (1995). *Leukemia & Lymphoma* 19 (1-2): 165-171。

2) Tweeddale, M. E.等人, (1987). *Blood* 69 (5): 1307-1314。

3) Farrugia, M. M.等人, (1994). *Blood* 83 (1): 191-198。

4) Mehra, S.等人, (2002). *Genes Chromosomes Cancer* 33 (3): 225-234。

5) Küppers, R.等人, (2003). *Journal of Clinical Investigation* 111 (4): 529-537。

6) Ngo, V. N.等人, (2011). *Nature* 470 (7332): 115-9。

WSU-DLCL2 細胞：

1) Al-Katib, A. M.等人, (1998). *Clinical Cancer Research* 4 (5): 1305-1314。

2) Mohammad, R. M.等人, (2000). *Clinical Cancer Research* 6 (12): 4950-4956。

3) Morin, R. D.等人, (2010). *Nature Genetics* 42 (2): 181-185。

4) Quentmeier, H.等人, (2019). *Scientific Reports* 9 (1): 8218。

實例 B3

藥物動力學評估

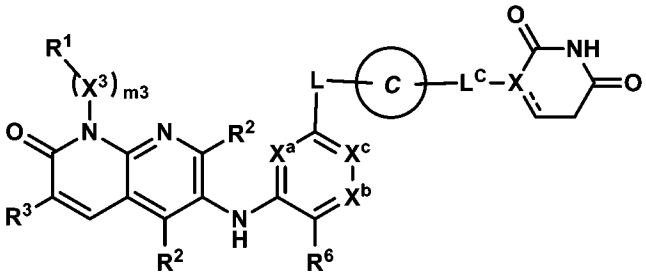
【1463】 藉由兩種遞送途徑對雄性 CD-1 小鼠進行藥物動力學(PK)研究：靜脈

內(IV)注射及經口管飼(PO)。使 IV 組之小鼠(n = 3)自由獲取食物及水，且使 PO 組之小鼠(n=3)在給藥前禁食 6-8 小時。將測試物品調配於溶液中以用於 IV 途徑(通常 5% DMSO/10% Solutol HS15/85%水(pH 5))，且調配於溶液或懸浮液中以用於 PO 途徑(通常 100% PEG400)。在實驗當天，分別對於 IV 途徑經由靜脈注射(通常 1 mg/kg)或對於 PO 途徑經由經口管飼(通常 10 mg/kg)投與測試物品。在給藥後 0.83 至 24 小時使用針(通常 20G)經由隱靜脈收集血液樣品。在每個時間點將約 30 μL 血液收集至預冷卻之管中，使用 K_2EDTA 作為抗凝血劑。在各時間點收集血液樣品後，在冰上儲存血液樣品。在收集 0.5 小時內使血液樣品離心以分離血漿。在 4°C下以 2500 x g 進行離心 15 分鐘。將血漿樣品立即酸化(通常 0.1M 檸檬酸鈉(pH=5)緩衝液)。接著對樣品進行 LC-MS/MS 以用於樣品分析。由非隔室模型計算藥物動力學參數，包括清除率(IV)、曲線下面積(AUC)及經口生物可用率(%F)。

示例性實施例

P01 實施例

【1464】　實施例 1.　一種式(**I**)化合物：



式(**I**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及 **R^{b1}**；

m3 為 0、1、2 或 3；

各 **X^3** 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N**R^f**-、-C(=O)-及視情況經 1-3 個 **R^c**

取代之 C_{1-3} 伸烷基；

前提條件為該 N-$(X^3)_{m3}$-R^1 部分不含任何 O-O、N-O、N-N、O-鹵基或 N-鹵基鍵；

各 R^2 係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、-OH 及-NR^dR^e；

R^3 係選自由以下組成之群：

-A^1-C(R^4R^4)-A^2 及-CH=CH-A^2，其中：

A^1 為-O-或-S-；

各 R^4 係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；或

該 R^4 對與其各自所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 4-8 員雜環基環，其中該 C_{3-6} 環烷基環或該 4-8 員雜環基環視情況經 1-3 個 R^g 取代；

A^2 係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)R^{3A}、-C(O)OR^{3A}、-C(O)N$R^{3A}R^f$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)、-P(O)-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 及-C(=NH)NH_2，其中：

R^{3A} 係選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基及 3-8 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由 R^a 及-(C_{0-3} 伸烷基)-R^{b1} 組成之群的取代基取代；

X^a 及 X^c 係獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF，前提條件為 X^a 及 X^c 中之一或兩者為 N；

X^b 係選自由 N 及 CR^{x1} 組成之群；

R^6 及 R^{x1} 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、C_{1-2} 烷氧基、CN 及-C≡CH；

L 為-$(L^A)_{n1}$-，其中 L^A 及 n1 係根據(AA)或(BB)所定義：

(AA)

n1 為 1 至 15 之整數；且

各 L^A 係獨立地選自由以下組成之群：L^{A1}、L^{A3} 及 L^{A4}，前提條件為 1-3 次出現

之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(\mathbf{R^d})-$、$-N(\mathbf{R^b})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

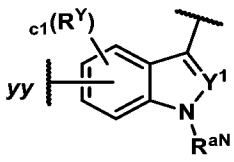
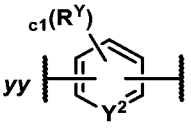
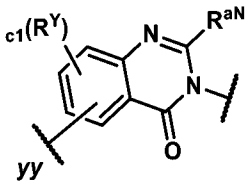
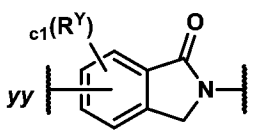
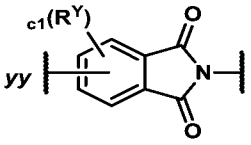
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$鹵烷氧基、$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$、$-\mathbf{R^b}$及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：、、、及；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽ 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-C(=O)-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；且

進一步前提條件為當**環 C** 經由環氮連接至-$\mathbf{L^C}$-時，則 **X** 為 CH，且 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

(f) -N$\mathbf{R^d R^e}$；

(g) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C(=O)C_{1-6} 烷基；

(h) C(=O)OH；

(i) C(=O)OC_{1-6} 烷基；

(j) C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；

(k) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(l) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；

(m) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；

(n) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(o) C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N(C_{1-3}烷基)-、-S(O)$_{0-2}$-、C(=O)及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、-N$\mathbf{R^dR^e}$、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}鹵烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}鹵烷基、C(=O)OH、C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各$\mathbf{R^d}$及$\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}鹵烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}鹵烷基、C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)、S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$及視情況經1-3個$\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

各$\mathbf{R^f}$係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個$\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

各$\mathbf{R^g}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$、側氧基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；且

各$\mathbf{R^h}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-NH_2、-(C_{0-3}伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)及-(C_{0-3}伸烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【1465】　實施例2.　如實施例1之化合物，其中$\mathbf{R^3}$為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$。

【1466】　實施例3.　如實施例1或2之化合物，其中$\mathbf{A^1}$為-O-。

【1467】　實施例4.　如實施例1至3中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^4}$為H。

【1468】　實施例5.　如實施例1至3中任一項之化合物，其中一個$\mathbf{R^4}$為C_{1-3}烷基(例如，甲基)；且另一個$\mathbf{R^4}$為H。

【1469】　實施例6.　如實施例1之化合物，其中$\mathbf{R^3}$為-CH=CH-$\mathbf{A^2}$。

【1470】　實施例7.　如實施例1至6中任一項之化合物，其中$\mathbf{A^2}$為-C(O)NH_2或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$。

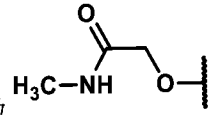
【1471】 實施例 8. 如實施例 7 之化合物，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1472】 實施例 9. 如實施例 1 至 8 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1473】 實施例 10. 如實施例 1 至 9 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NHMe。

【1474】 實施例 11. 如實施例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$；$\mathbf{A^1}$ 為 O；各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1475】 實施例 12. 如實施例 11 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1476】 實施例 13. 如實施例 1 至 4 或 11 至 12 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為 。

【1477】 實施例 14. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 N；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。

【1478】 實施例 15. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 CH；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。

【1479】 實施例 16. 如實施例 1 至 15 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^6}$ 為-Cl 或-F。

【1480】 實施例 17. 如實施例 1 至 16 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^2}$ 為 H。

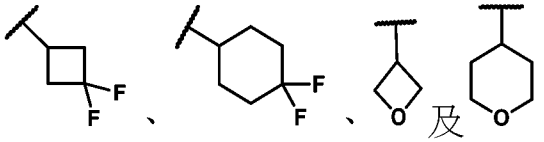
【1481】 實施例 18. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

【1482】 實施例 19. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1，且 $\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基或伸異丙基)。

【1483】 實施例 20. 如實施例 1 至 19 中任一項之化合物，其中 **R**^{1} 為 H。

【1484】 實施例 21. 如實施例 1 至 19 中任一項之化合物，其中 **R**^{1} 為 **R**^{b1}。

【1485】 實施例 22. 如實施例 1 至 19 或 21 中任一項之化合物，其中 **R**^{1} 為 C_{3-6} 環烷基或 4-6 員雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{g} 取代。

【1486】 實施例 23. 如實施例 22 之化合物，其中 **R**^{1} 係選自由以下組成之群：。

【1487】 實施例 24. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1；**X**^{3} 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 **R**^{1} 為 H。

【1488】 實施例 25. 如實施例 1 之化合物，其中：

R^{3} 為-**A**^{1}-C(**R**^{4}**R**^{4})-**A**^{2}，其中 **A**^{1} 為 O；各 **R**^{4} 為 H；且 **A**^{2} 為-C(O)NH_2 或-C(O)N**R**^{3A}**R**^{f}，其中 **R**^{3A} 為視情況經 1-6 個 **R**^{c} 取代之 C_{1-3} 烷基；

各 **R**^{2} 為 H；

X^{a} 為 N 或 CH；

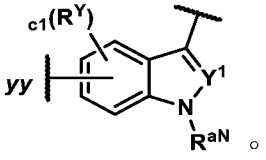
X^{c} 為 N；

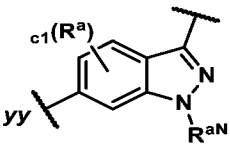
X^{b} 為 CH；且

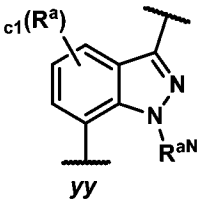
R^{6} 為-F 或-Cl。

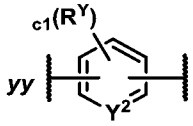
【1489】 實施例 26. 如實施例 25 之化合物，其中 **m3** 為 1；**X**^{3} 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 **R**^{1} 為 H。

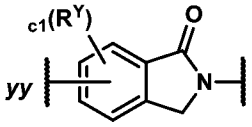
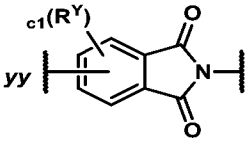
【1490】 實施例 27. 如實施例 25 或 26 之化合物，其中 **X**^{a} 為 N。

【1491】 實施例 28. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 為。

【1492】 實施例 29. 如實施例 1 至 28 之化合物，其中**環 C** 為  。

【1493】 實施例 30. 如實施例 1 至 28 之化合物，其中**環 C** 為  。

【1494】 實施例 31. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【1495】 實施例 32. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 係選自由以下組成之群：  及  。

【1496】 實施例 33. 如實施例 1 至 32 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

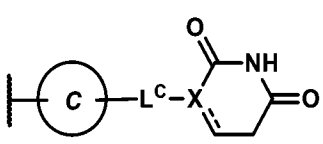
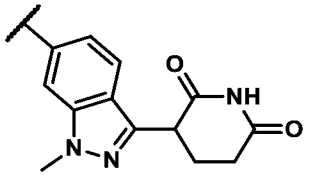
【1497】 實施例 34. 如實施例 1 至 32 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。

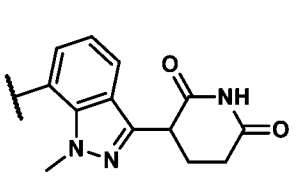
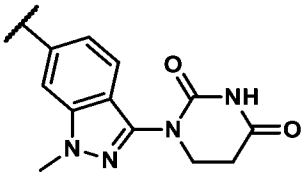
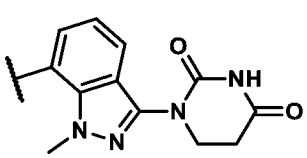
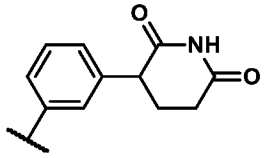
【1498】 實施例 35. 如實施例 1 至 34 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

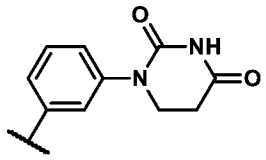
【1499】 實施例 36. 如實施例 1 至 31 或 33 至 34 中任一項之化合物，其中 **X** 為 N。

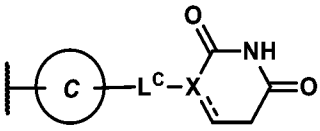
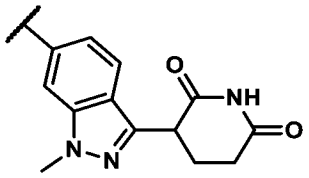
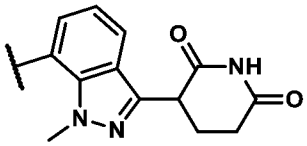
【1500】 實施例 37. 如實施例 1 至 30 或 33 至 35 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，甲基)。

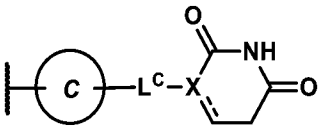
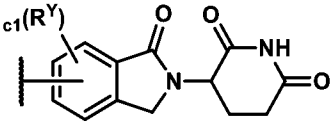
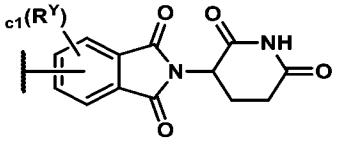
【1501】 實施例 38. 如實施例 1 至 31、33 至 35 或 37 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

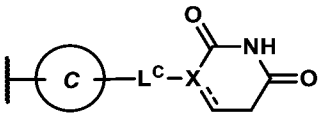
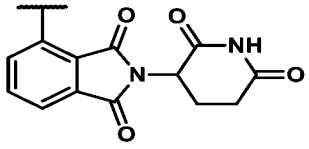
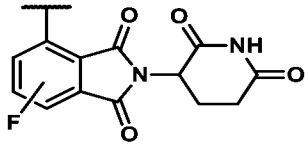
【1502】 實施例 39. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  、

、、、

及。

【1503】 實施例 40. 如實施例 1 至 27 或 39 中任一項之化合物，其中該部分係選自由以下組成之群：及。

【1504】 實施例 41. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中該部分係選自由以下組成之群：及。

【1505】 實施例 42. 如實施例 1 至 27 或 41 中任一項之化合物，其中該部分為或。

【1506】 實施例 43. 如實施例 1 至 42 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【1507】 實施例 44. 如實施例 1 至 43 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 1 至 5 之整數。

【1508】 實施例 45. 如實施例 1 至 44 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 2 至 5 之整數(例如，2 或 3)。

【1509】 實施例 46. 如實施例 1 至 45 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-*bb*；及

-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-*bb*，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1510】 實施例 47. 如實施例 46 之化合物，其中各 **L^{A4}** 獨立地為 C_{3-10} 伸環烷基或 4-12 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個 **R^{a}** 取代。

【1511】 實施例 48. 如實施例 46 或 47 之化合物，其中各 **L^{A4}** 獨立地為視情況經 1-6 個 **R^{a}** 取代之 4-12 員伸雜環基。

【1512】 實施例 49. 如實施例 46 至 48 中任一項之化合物，其中各 **L^{A4}** 獨立地為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之 4-10 員伸雜環基。

【1513】 實施例 50. 如實施例 46 至 49 中任一項之化合物，其中各 **L^{A4}** 獨立地為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基。

【1514】 實施例 51. 如實施例 46 至 48 中任一項之化合物，其中一個 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之單環 4-6 員單環含氮伸雜環基；且另一個 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基。

【1515】 實施例 52. 如實施例 51 之化合物，其中該另一個 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之螺環雙環 6-10 員含氮伸雜環基。

【1516】 實施例 53. 如實施例 51 之化合物，其中該另一個 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之橋聯雙環 6-10 員含氮伸雜環基。

【1517】 實施例 54. 如實施例 47 至 53 中任一項之化合物，其中存在於 **L^{A4}** 上之各 **R^{a}** 係獨立地選自由以下組成之群：F、甲基、CF_3、CHF_2 及 CH_2F。

【1518】 實施例 55. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為**-L^{A4}-**

$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1519】 實施例 56. 如實施例 55 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【1520】 實施例 57. 如實施例 55 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-$C(Me)_2$-。

【1521】 實施例 58. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1522】 實施例 59. 如實施例 58 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-、-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【1523】 實施例 60. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1524】 實施例 61. 如實施例 60 之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2。

【1525】 實施例 62. 如實施例 1 至 45 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{1-2}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1526】 實施例 63. 如實施例 62 之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1527】 實施例 64. 如實施例 62 或 63 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【1528】 實施例 65. 如實施例 63 或 64 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 NH 或 N(C_{1-3}烷基) (例如，NH)。

【1529】 實施例 66. 如實施例 62 至 65 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-CH_2-NH-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

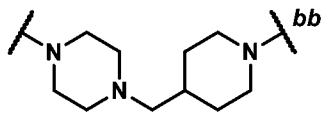
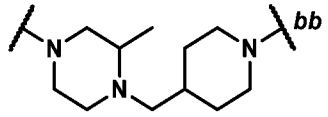
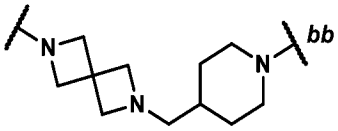
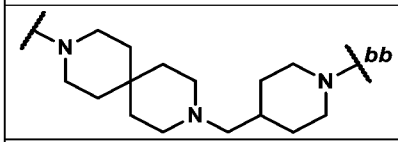
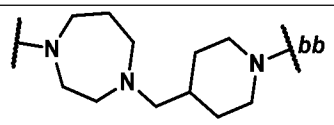
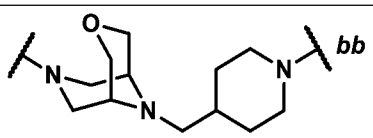
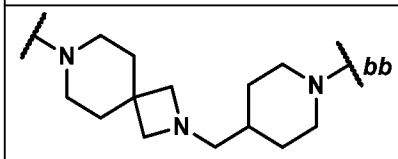
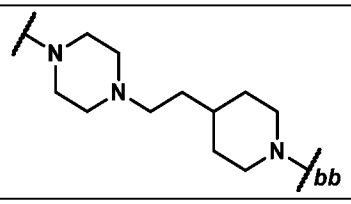
【1530】 實施例 67. 如實施例 62 至 66 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【1531】 實施例 68. 如實施例 62 至 67 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基。

【1532】 實施例 69. 如實施例 1 至 46 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由**表**

L1a 中所描繪之部分組成之群：

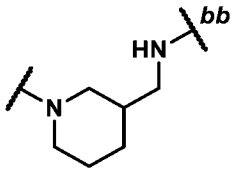
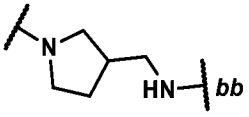
表 L1a

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

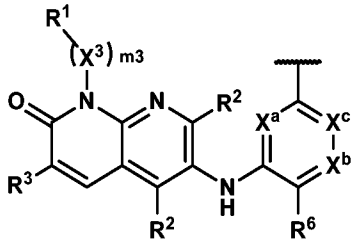
【1533】　實施例 70. 如實施例 1 至 45 或 62 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由**表 L3a** 中所描繪之部分組成之群：

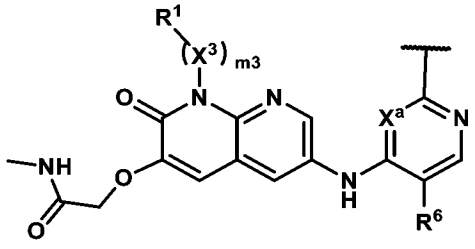
表 L3a

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1534】　實施例 71. 如實施例 1 之化合物，其中：

該  部分為：

，其中：

R^6 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由以下組成之群：

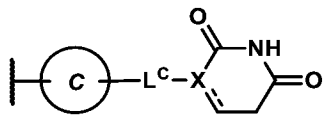
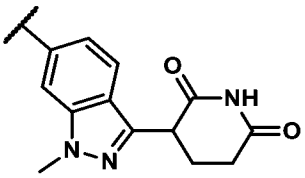
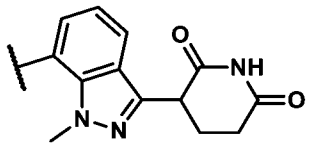
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

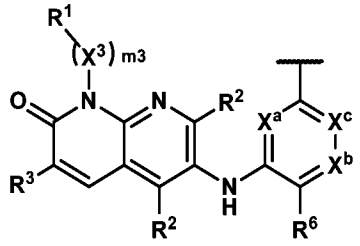
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$*bb*，

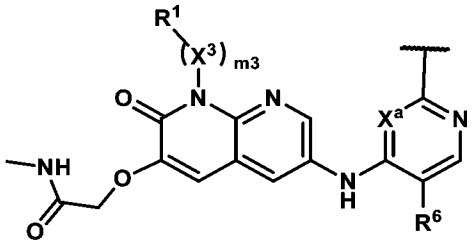
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點，其中：

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1535】 實施例 72. 如實施例 1 之化合物，其中：

該  部分為：

，其中：

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由以下組成之群：

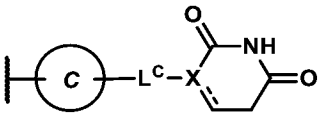
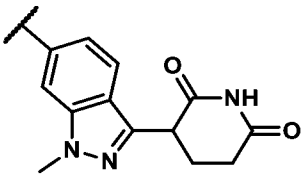
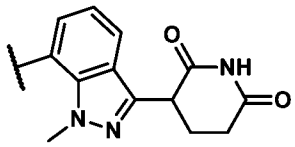
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

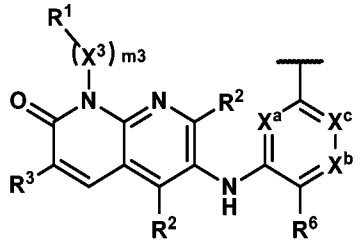
-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-*bb*，

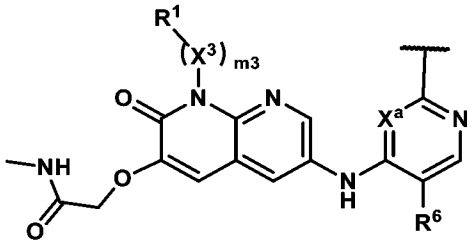
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點，其中：

一個 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1536】 實施例 73. 如實施例 1 之化合物，其中：

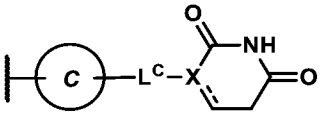
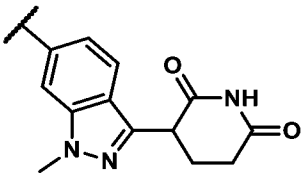
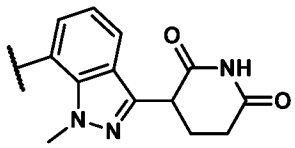
該  部分為：

，其中：

R^6 為-F 或-Cl；

X^a 為 N 或 CH；

L 係選自由**表 L1a** 或**表 L3a** 中所描繪之部分組成之群；且

該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1537】 實施例 74. 如實施例 71 至 73 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。

【1538】 實施例 75. 如實施例 71 至 74 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 N。

【1539】 實施例 76. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131 及 131a，或其醫藥學上可接受之鹽。

【1540】 實施例 77. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1541】 實施例 78. 一種 BCL6 蛋白質，該蛋白質與如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【1542】 實施例 79. 一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL6 蛋白質、如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質。

【1543】 實施例 80. 一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1544】 實施例 81. 如實施例 80 之方法，其中該癌症為血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌、肺癌或其組合。

【1545】 實施例 82. 如實施例 81 之方法，其中該血液癌為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)或其組

合。

【1546】　實施例 83. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 DLBCL。

【1547】　實施例 84. 如實施例 80 至 83 中任一項之方法，該方法進一步包括向該個體投與額外療法或治療劑。

【1548】　實施例 85. 如實施例 84 之方法，其中該額外療法或治療劑為 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法或其組合。

【1549】　實施例 86. 一種用於治療有需要之個體之自體免疫疾患的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1550】　實施例 87. 一種用於治療有需要之個體之淋巴增生性病症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1551】　實施例 88. 一種用於誘導哺乳動物細胞中 BCL6 蛋白質之降解的方法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

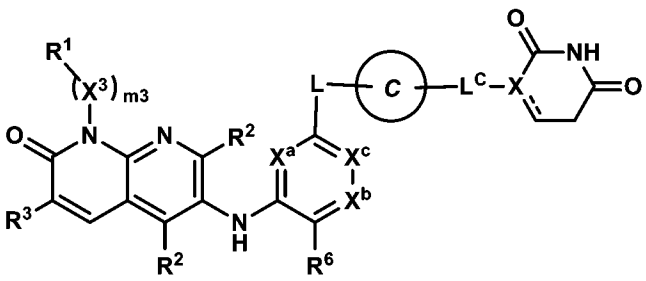
【1552】　實施例 89. 如實施例 88 之方法，其中該接觸在活體內發生。

【1553】　實施例 90. 如實施例 88 之方法，其中該接觸在活體外發生。

【1554】　實施例 91. 如實施例 88 至 90 中任一項之方法，其中該哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。

P05 實施例

【1555】　實施例 1.　一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及$\mathbf{R^{b1}}$；

m3為0、1、2或3；

各$\mathbf{X^3}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N$\mathbf{R^f}$-、-C(=O)-及視情況經1-3個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-3}伸烷基；

前提條件為該N-$(\mathbf{X^3})_{m3}$-$\mathbf{R^1}$部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-鹵基或N-鹵基鍵；

各$\mathbf{R^2}$係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OH及-N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；

$\mathbf{R^3}$係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4}\mathbf{R^4}$)-$\mathbf{A^2}$及-CH=CH-$\mathbf{A^2}$，其中：

$\mathbf{A^1}$為-O-或-S-；

各$\mathbf{R^4}$係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；或

該$\mathbf{R^4}$對與其各自所連接之碳原子一起形成C_{3-6}環烷基環或4-8員雜環基環，其中該C_{3-6}環烷基環或該4-8員雜環基環視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

$\mathbf{A^2}$係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)N$\mathbf{R^{3A}}\mathbf{R^f}$、-S(O)$_{1-2}$($C_{1-6}$烷基)、-P(O)-($C_{1-6}$烷基)$_2$及-C(=NH)$NH_2$，其中：

$\mathbf{R^{3A}}$係選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基及3-8員雜環基，各自視情況經1-6個獨立地選自由$\mathbf{R^a}$及-(C_{0-3}伸烷基)-$\mathbf{R^{b1}}$組成之群的取代基取代；

$\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF，前提條件為 $\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 中之一或兩者為 N；

$\mathbf{X^b}$ 係選自由 N 及 $\mathbf{CR^{x1}}$ 組成之群；

$\mathbf{R^6}$ 及 $\mathbf{R^{x1}}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、C_{1-2} 烷氧基、CN 及-C≡CH；

L 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 1 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-$N(R^d)$-、-$N(R^b)$-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-及 C(=O)；

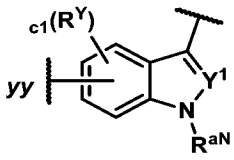
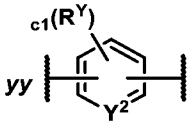
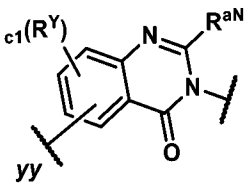
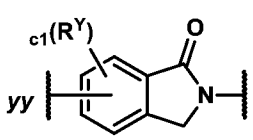
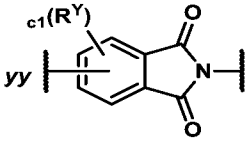
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$ 或 O-$S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 鹵烷氧基、-NR^dR^e、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、-R^b 及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：、、、及；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^a}-$、$-C(\mathbf{R^a})_2-$、-C(=O)-、$-N(\mathbf{R^d})-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；且

進一步前提條件為當**環 C** 經由環氮連接至$-\mathbf{L^C}-$時，則 **X** 為 CH，且 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$；

(g) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

(h) C(=O)OH；

(i) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(j) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(k) $C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；

(l) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(m) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(n) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；及

(o) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R}^c$取代；

各$\mathbf{R}^b$係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L}^b)_b-\mathbf{R}^{b1}$及$-\mathbf{R}^{b1}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各$-\mathbf{L}^b$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$烷基)-、$-S(O)_{0-2}$-、C(=O)及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R}^{b1}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R}^g$取代；

各$\mathbf{R}^c$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$鹵烷氧基、$-N\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；

各$\mathbf{R}^d$及$\mathbf{R}^e$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之$C_{1-6}$烷基；

各$\mathbf{R}^f$係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之C_{1-6}烷基；

各$\mathbf{R}^g$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^h$、側氧基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；且

各$\mathbf{R}^h$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-(C_{0-3}$伸烷基)-C_{1-6}烷氧基、$-(C_{0-3}$伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、$-(C_{0-3}$伸烷基)-NH_2、$-(C_{0-3}$伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷

基)及-(C_{0-3}伸烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【1556】 實施例 2. 如實施例 1 之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$。

【1557】 實施例 3. 如實施例 1 或 2 之化合物，其中 $\mathbf{A^1}$ 為-O-。

【1558】 實施例 4. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^4}$ 為 H。

【1559】 實施例 5. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中一個 $\mathbf{R^4}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；且另一個 $\mathbf{R^4}$ 為 H。

【1560】 實施例 6. 如實施例 1 之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-CH=CH-$\mathbf{A^2}$。

【1561】 實施例 7. 如實施例 1 至 6 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$。

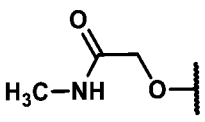
【1562】 實施例 8. 如實施例 7 之化合物，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1563】 實施例 9. 如實施例 1 至 8 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1564】 實施例 10. 如實施例 1 至 9 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NHMe。

【1565】 實施例 11. 如實施例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$；$\mathbf{A^1}$ 為 O；各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1566】 實施例 12. 如實施例 11 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1567】 實施例 13. 如實施例 1 至 4 或 11 至 12 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為  。

【1568】 實施例 14. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 N；$\mathbf{X^c}$

為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 $\mathbf{CR^{x1}}$ (例如，CH)。

【1569】 實施例 15. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 CH；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 $\mathbf{CR^{x1}}$ (例如，CH)。

【1570】 實施例 16. 如實施例 1 至 15 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^6}$ 為-Cl 或-F。

【1571】 實施例 17. 如實施例 1 至 16 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^2}$ 為 H。

【1572】 實施例 18. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

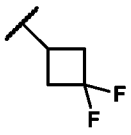
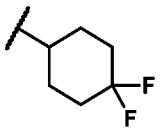
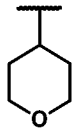
【1573】 實施例 19. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1，且 $\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基或伸異丙基)。

【1574】 實施例 20. 如實施例 1 至 19 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 H。

【1575】 實施例 21. 如實施例 1 至 19 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 $\mathbf{R^{b1}}$。

【1576】 實施例 22. 如實施例 1 至 19 或 21 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C_{3-6} 環烷基或 4-6 員雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代。

【1577】 實施例 23. 如實施例 22 之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

、、及。

【1578】 實施例 24. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1；$\mathbf{X^3}$ 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 $\mathbf{R^1}$ 為 H。

【1579】 實施例 25. 如實施例 1 之化合物，其中：

$\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$，其中 $\mathbf{A^1}$ 為 O；各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-$C(O)NH_2$ 或-$\mathbf{C(O)NR^{3A}R^f}$，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 烷基；

各 $\mathbf{R^2}$ 為 H；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

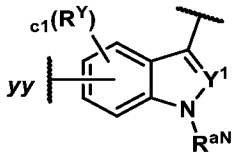
$\mathbf{X^c}$ 為 N；

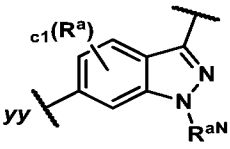
X^b 為 CH；且

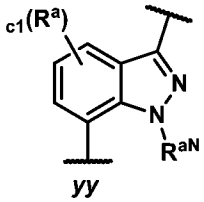
R^6 為-F 或-Cl。

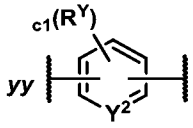
【1580】 實施例 26. 如實施例 25 之化合物，其中 **m3** 為 1；X^3 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 R^1 為 H。

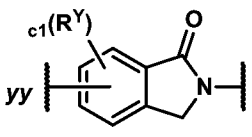
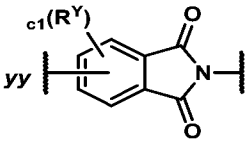
【1581】 實施例 27. 如實施例 25 或 26 之化合物，其中 X^a 為 N。

【1582】 實施例 28. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【1583】 實施例 29. 如實施例 1 至 28 之化合物，其中**環 C** 為  。

【1584】 實施例 30. 如實施例 1 至 28 之化合物，其中**環 C** 為  。

【1585】 實施例 31. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【1586】 實施例 32. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中**環 C** 係選自由以下組成之群：  及  。

【1587】 實施例 33. 如實施例 1 至 32 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

【1588】 實施例 34. 如實施例 1 至 32 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 1，且 R^Y 為鹵基(例如，-F)。

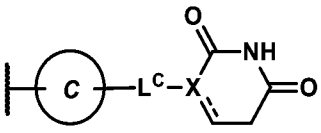
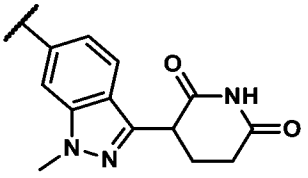
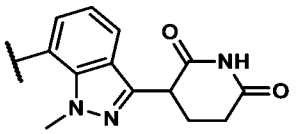
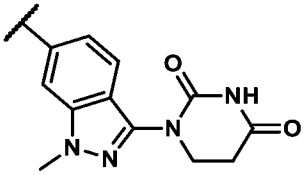
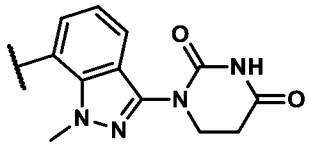
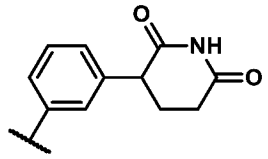
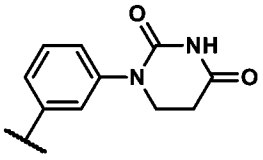
【1589】 實施例 35. 如實施例 1 至 34 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

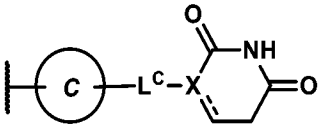
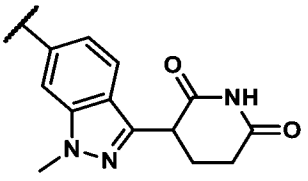
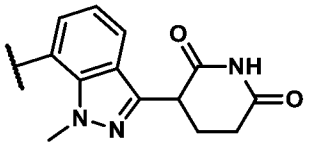
【1590】 實施例 36. 如實施例 1 至 31 或 33 至 34 中任一項之化合物，其中 **X**

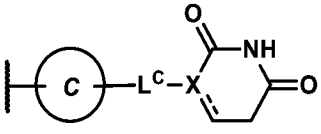
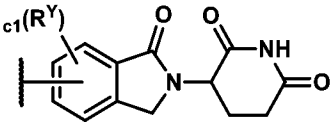
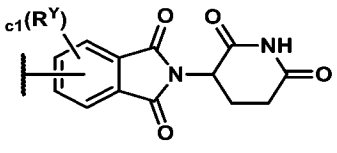
為 N。

【1591】 實施例 37. 如實施例 1 至 30 或 33 至 35 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)。

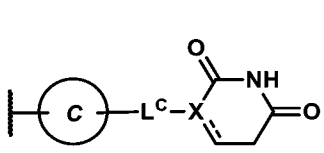
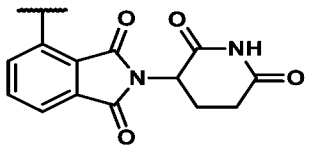
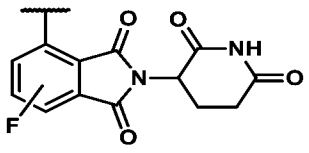
【1592】 實施例 38. 如實施例 1 至 31、33 至 35 或 37 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{C}$ 為一鍵。

【1593】 實施例 39. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群： 、、、、 及 。

【1594】 實施例 40. 如實施例 1 至 27 或 39 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1595】 實施例 41. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1596】 實施例 42. 如實施例 1 至 27 或 41 中任一項之化合物，其中該


部分為

或

。

【1597】　實施例 43. 如實施例 1 至 42 中任一項之化合物，其中 **L** 為-(**L**^{A})$_{n1}$-，其中 **L**^{A} 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【1598】　實施例 44. 如實施例 1 至 43 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 1 至 5 之整數。

【1599】　實施例 46. 如實施例 1 至 44 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 2 至 5 之整數(例如，2 或 3)。

【1600】　實施例 46. 如實施例 1 至 45 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；及

-**L**^{A4}-**L**^{A3}-**L**^{A4}-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1601】　實施例 47. 如實施例 46 之化合物，其中各 **L**^{A4} 獨立地為 C_{3-10} 伸環烷基或 4-12 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個 **R**^{a} 取代。

【1602】　實施例 48. 如實施例 46 或 47 之化合物，其中各 **L**^{A4} 獨立地為視情況經 1-6 個 **R**^{a} 取代之 4-12 員伸雜環基。

【1603】　實施例 49. 如實施例 46 至 48 中任一項之化合物，其中各 **L**^{A4} 獨立地為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之 4-10 員伸雜環基。

【1604】　實施例 50. 如實施例 46 至 49 中任一項之化合物，其中各 **L**^{A4} 獨立地為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基。

【1605】　實施例 51. 如實施例 46 至 48 中任一項之化合物，其中一個 **L**^{A4} 為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之單環 4-6 員單環含氮伸雜環基；且另一個 **L**^{A4} 為視情

況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基。

【1606】 實施例 52. 如實施例 51 之化合物，其中該另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之螺環雙環 6-10 員含氮伸雜環基。

【1607】 實施例 53. 如實施例 51 之化合物，其中該另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之橋聯雙環 6-10 員含氮伸雜環基。

【1608】 實施例 54. 如實施例 47 至 53 中任一項之化合物，其中存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：F、甲基、CF_3、CHF_2 及 CH_2F。

【1609】 實施例 55. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1610】 實施例 56. 如實施例 55 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【1611】 實施例 57. 如實施例 55 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-$C(Me)_2$-。

【1612】 實施例 58. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1613】 實施例 59. 如實施例 58 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-、-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【1614】 實施例 60. 如實施例 46 至 54 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1615】 實施例 61. 如實施例 60 之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2。

【1616】 實施例 62. 如實施例 1 至 45 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1617】 實施例 63. 如實施例 62 之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1618】 實施例 64. 如實施例 62 或 63 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【1619】 實施例 65. 如實施例 63 或 64 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 NH 或 N(C_{1-3}烷

基) (例如，NH)。

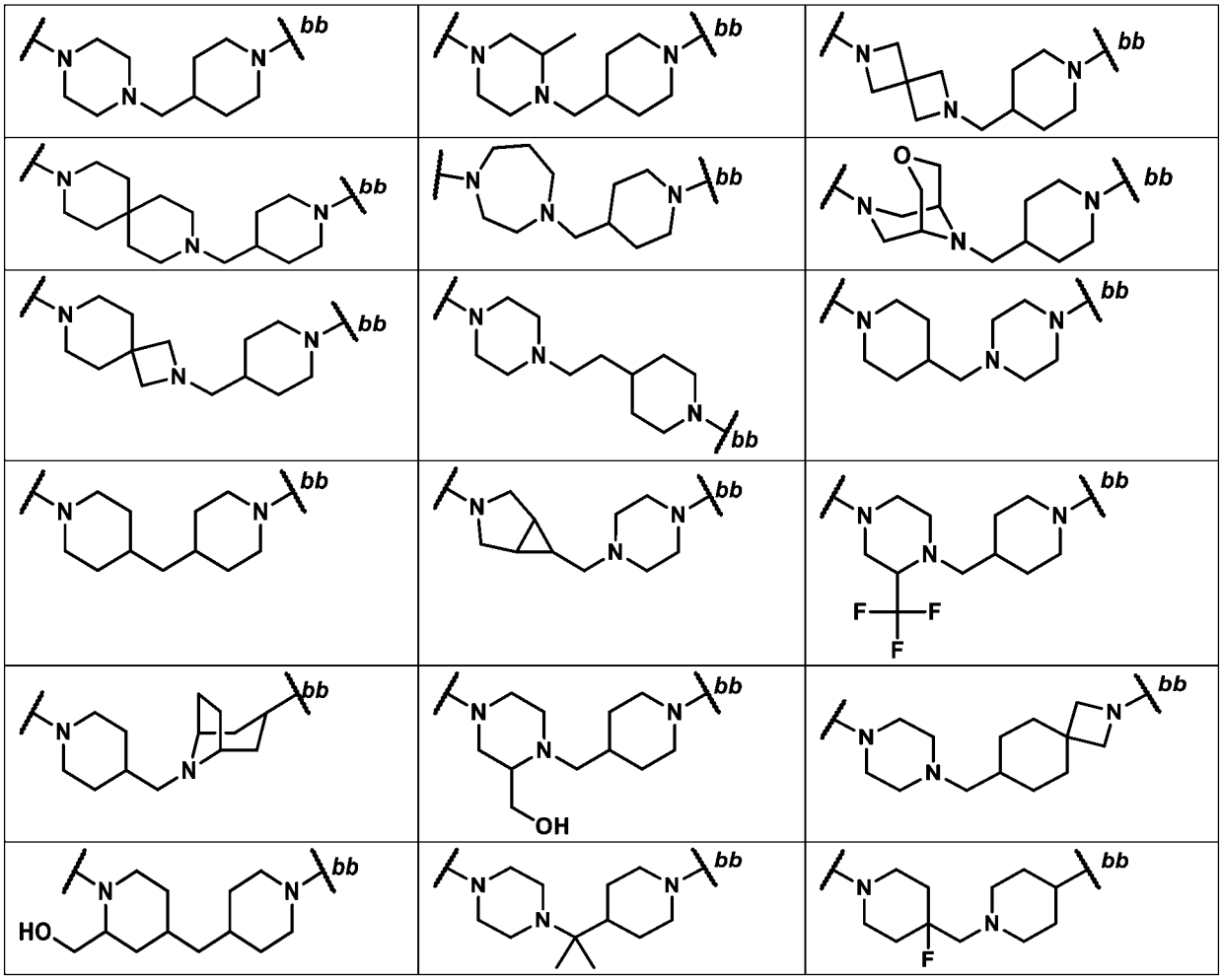
【1620】　實施例 66. 如實施例 62 至 65 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L}^{A4}$-CH_2-NH-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1621】　實施例 67. 如實施例 62 至 66 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【1622】　實施例 68. 如實施例 62 至 67 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基。

【1623】　實施例 69. 如實施例 1 至 46 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由**表 L1a** 中所描繪之部分組成之群：

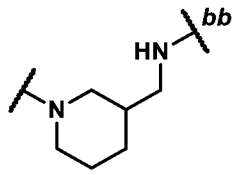
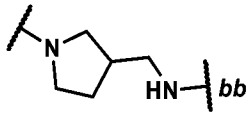
表 L1a



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

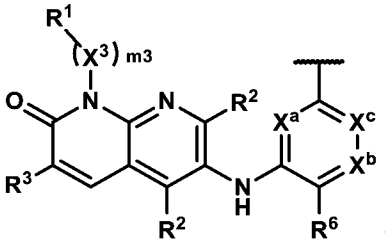
【1624】　實施例 70. 如實施例 1 至 45 或 62 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由**表 L3a** 中所描繪之部分組成之群：

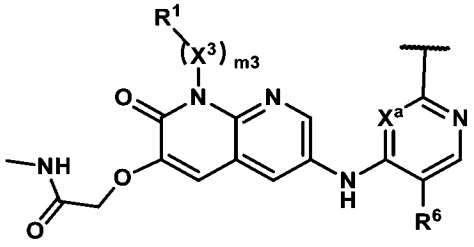
表 L3a

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1625】　實施例 71. 如實施例 1 之化合物，其中：

該  部分為：

，其中：

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由以下組成之群：

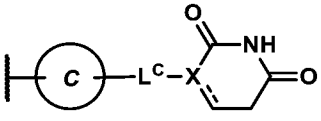
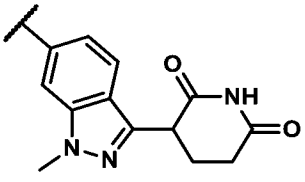
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

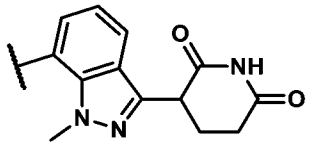
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$*bb*，

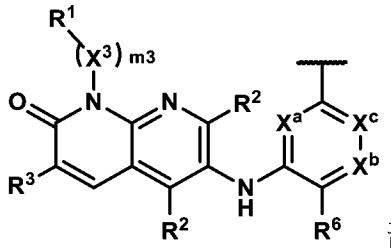
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點，其中：

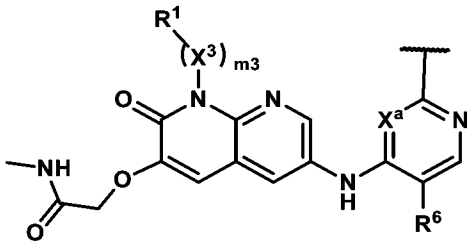
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群： 及


。

【1626】　實施例 72. 如實施例 1 之化合物，其中：

該  部分為：


，其中：

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

L 係選自由以下組成之群：

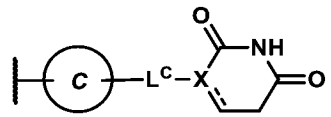
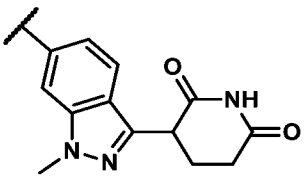
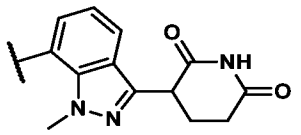
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}_{bb}$；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}_{bb}$；及

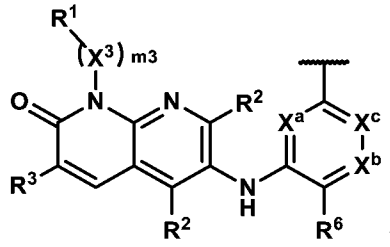
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}_{bb}$，

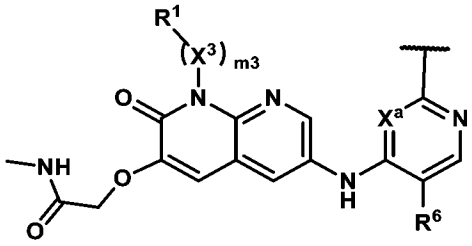
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點，其中：

一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群： 及 
。

【1627】　實施例 73. 如實施例 1 之化合物，其中：

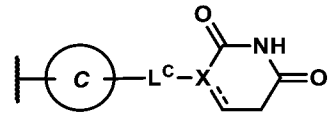
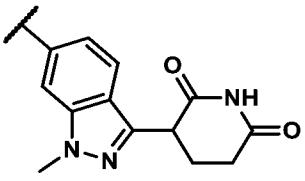
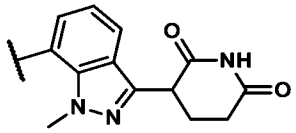
該  部分為：

，其中：

R^{6} 為-F 或-Cl；

X^{a} 為 N 或 CH；

L 係選自由**表 L1a** 或**表 L3a** 中所描繪之部分組成之群；且

該  部分係選自由以下組成之群：  及 。

【1628】 實施例 74. 如實施例 71 至 73 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1；**X**^{3} 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 **R**^{1} 為 H。

【1629】 實施例 75. 如實施例 71 至 74 中任一項之化合物，其中 **X**^{a} 為 N。

【1630】 實施例 76. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、137、138、139、140、141、141a、142、143、144、145、146、146a、146b、147、148、149、150、151、151a、151b、152、153、153a、153b、154、155、155a、155b、

156、156a、156b、156c、156d、157、158、159、159a、159b、160、161、162、163、163a、164、165、166、167、168、168a、168b、169、169a、169b、170、171、172、173、174、174a、174b、175、175a、175b、176、176a、176b、176c、176d、177、177a、177b、177c、177d、178、179、179a、179b、180、180a、180b、180c、180d、181、182、183、184、185、185a、185b、185c、185d、186、187、188、188a、188b、189、189a、190、191、192、192a、192b、193、193a、194、194a、194b、195、195a、196、197、197a、197b、198、199、200、201、201a、202、203、204、205、206、207、208、208a、208b、209、210、210a、210b、211、212、213、214、215、215a、215b、216、216a、216b、216c、216d、217、217a、217b、218、218a、218b、219、220、221、221a、221b、221c、221d、222、223、224、225、226、226a、227、227a、228、228a、228b、229、230、231、231a、231b、232、232a、232b、233、233a、235、236、237、238、238a、238b、239、240、241、242、242a 及 242b，或其醫藥學上可接受之鹽。

【1631】　實施例 77. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1632】　實施例 78. 一種 BCL6 蛋白質，該蛋白質與如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【1633】　實施例 79. 一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL6 蛋白質、如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質。

【1634】　實施例 80. 一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1635】　實施例 81. 如實施例 80 之方法，其中該癌症為血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌、肺癌或其組合。

【1636】 實施例 82. 如實施例 81 之方法，其中該血液癌為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)或慢性骨髓性白血病(CML)。

【1637】 實施例 83. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌係選自由 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群。

【1638】 實施例 84. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 FL 或 DLBCL。

【1639】 實施例 85. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 DLBCL。

【1640】 實施例 86. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 FL。

【1641】 實施例 87. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 BL。

【1642】 實施例 88. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 PTCL。

【1643】 實施例 89. 如實施例 82 之方法，其中該血液癌為 ALL (例如，B-ALL)。

【1644】 實施例 90. 如實施例 80 至 89 中任一項之方法，其中該治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物係作為單一療法向該個體投與。

【1645】 實施例 91. 如實施例 80 至 89 中任一項之方法，該方法包括向該個體投與額外療法或治療劑。

【1646】 實施例 92. 如實施例 91 之方法，其中該額外療法或治療劑為 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療

法、抗 CD3 療法、化學療法或其組合。

【1647】 實施例 93. 如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為 Abl 抑制劑。

【1648】 實施例 94. 如實施例 93 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，費城染色體陽性 B-ALL 或費城染色體樣 B-ALL)。

【1649】 實施例 95. 如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為 BTK 抑制劑。

【1650】 實施例 96. 如實施例 95 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，前 BCR+ B-ALL 或依賴於 Ras 信號傳導之 B-ALL)。

【1651】 實施例 97. 如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑。

【1652】 實施例 98. 如實施例 97 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，JAK2 (例如，$JAK2^{R683G}$ 或 $JAK2^{I682F}$)突變型 B-ALL，具有或不具有高 CRLF2 表現)。

【1653】 實施例 99. 如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑。

【1654】 實施例 100. 如實施例 99 之方法，其中該癌症係選自由 DLBCL、FL、MCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群。

【1655】 實施例 101. 如實施例 99 之方法，其中該癌症為 DLBCL。

【1656】 實施例 102. 如實施例 99 之方法，其中該癌症為 FL。

【1657】 實施例 103. 如實施例 99 之方法，其中該癌症為 MCL。

【1658】 實施例 104. 如實施例 99 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，*MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL 或 *BCL2* 擴增型 B-ALL)。

【1659】 實施例 105. 如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為 PRC2

抑制劑。

【1660】 實施例 106.如實施例 105 之方法，其中該癌症係選自由 DLBCL、FL、MCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群。

【1661】 實施例 107.如實施例 105 之方法，其中該癌症為 DLBCL。

【1662】 實施例 108.如實施例 105 之方法，其中該癌症為 FL。

【1663】 實施例 109.如實施例 105 之方法，其中該癌症為 MCL。

【1664】 實施例 110.如實施例 105 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，*MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL 或 *BCL2* 擴增型 B-ALL)。

【1665】 實施例 111.如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為抗 CD20 療法。

【1666】 實施例 112.如實施例 111 之方法，其中該癌症為 DLBCL 或 FL。

【1667】 實施例 113.如實施例 111 之方法，其中該癌症為 DLBCL。

【1668】 實施例 114.如實施例 111 之方法，其中該癌症為 FL。

【1669】 實施例 115.如實施例 92 之方法，其中該額外療法或治療劑為化學療法。

【1670】 實施例 116.如實施例 115 之方法，其中該癌症為 B-ALL (例如，*MLL* 重排型(例如，MLL-Af4 融合、MLL-Af6 融合、MLL-Af9 融合、MLL-ENL 融合或 MLL-PTD 融合) B-ALL、費城染色體陽性 B-ALL、費城染色體樣 B-ALL、前 BCR+ B-ALL、依賴於 Ras 信號傳導之 B-ALL)。

【1671】 實施例 117.一種用於治療有需要之個體之自體免疫疾患的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1672】 實施例 118.一種用於治療有需要之個體之淋巴增生性病症的方法，

該方法包括向該個體投與治療有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 77 之醫藥組合物。

【1673】　實施例 119.一種用於誘導哺乳動物細胞中 BCL6 蛋白質之降解的方法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之如實施例 1 至 76 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

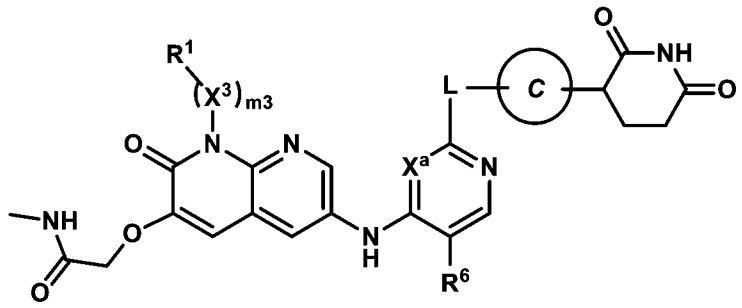
【1674】　實施例 120.如實施例 119 之方法，其中該接觸在活體內發生。

【1675】　實施例 121.如實施例 119 之方法，其中該接觸在活體外發生。

【1676】　實施例 122.如實施例 119 至 121 中任一項之方法，其中該哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。

示例性式(I-a)實施例

【1677】　實施例 1.　一種式(**I-a**)化合物：



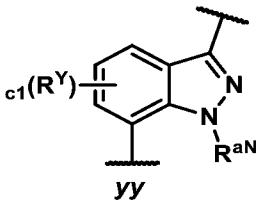
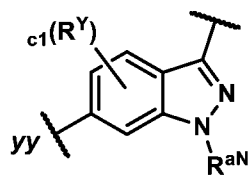
式(**I-a**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之

群，且 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基；

L 係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*；

-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*；

-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*；及

-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

$\mathbf{L}^{A1}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

各 $\mathbf{L}^{A4}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-12 員含氮伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L}^{A4}$ 上之各 $\mathbf{R}^{a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

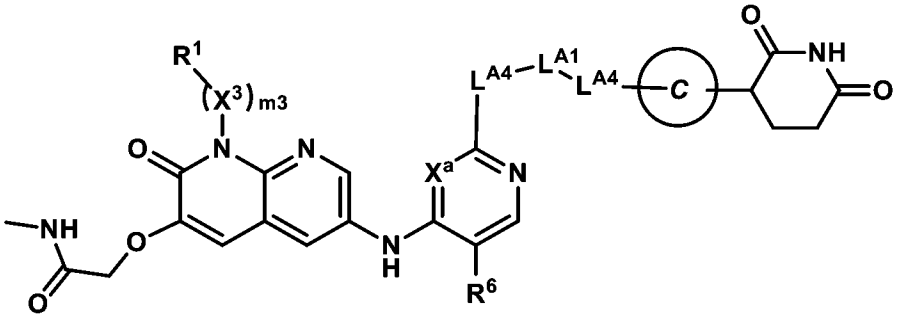
【1678】　實施例 2.　如實施例 1 之化合物，其中各 $\mathbf{L}^{A4}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中各 $\mathbf{L}^{A4}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

【1679】　實施例 3.　如實施例 1 之化合物，其中一個 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之雙環螺環 6-12 (例如，6-10)員含氮伸雜環基，

其中各 $\mathbf{L}^{A4}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子。

【1680】　實施例 4.　如實施例 1 之化合物，其中該化合物為式(**I-a-1**)化合物：



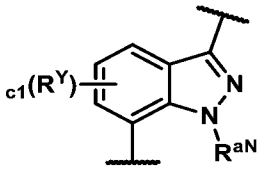
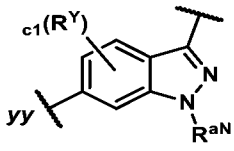
式(**I-a-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{a} 為 N 或 CH；

R^{6} 為-F 或-Cl；

m3 為 1，**X**^{3} 為 C_{1-3} 伸烷基，且 **R**^{1} 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及，其中：**c1** 為 0 或 1，**R**^{Y} 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 **R**^{aN} 為 C_{1-3} 烷基；

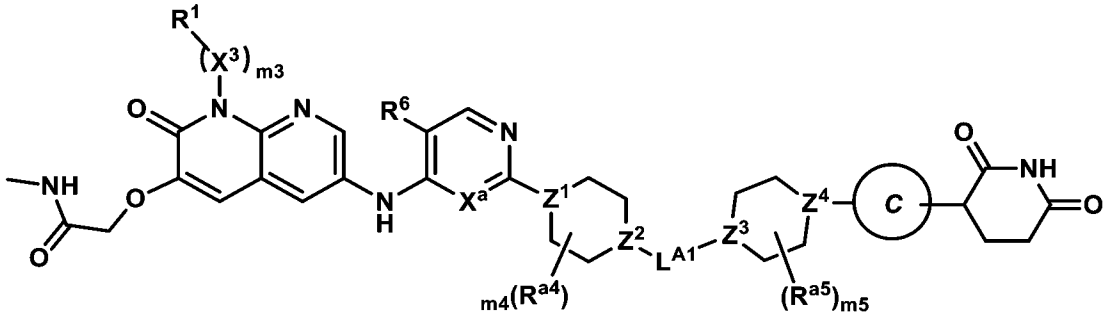
L^{A1} 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；且

各 **L**^{A4} 獨立地為視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基，其中：

各 **L**^{A4} 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子，且

存在於 **L**^{A4} 上之各 **R**^{a} 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1681】　實施例 5.　如實施例 1 或 4 中任一項之化合物，其中該化合物為式(**I-a-2**)化合物：



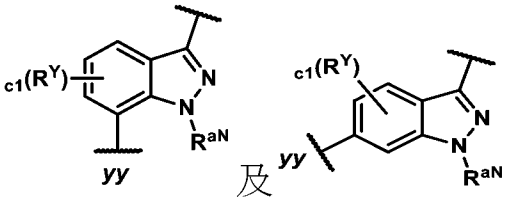
式(**I-a-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{a} 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

$\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a4} 及 N；

$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a5} 及 N，

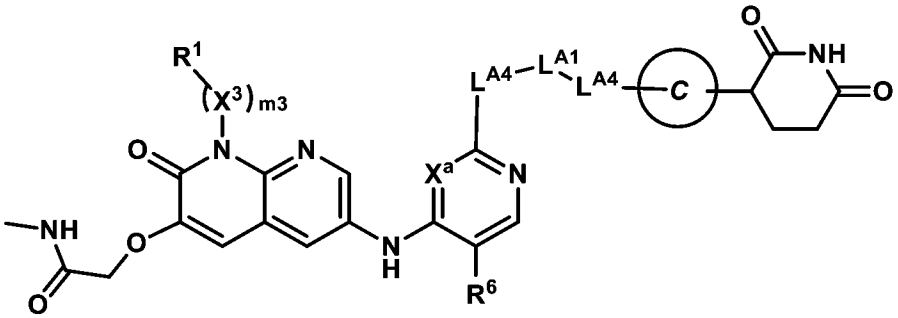
前提條件為 $\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 中之至少一者為 N；$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 中之至少一者為 N；且當 $\mathbf{Z^2}$ 為 N 時，則 $\mathbf{Z^3}$ 為 CH 或 CR^{a5}；

m4 及 **m5** 係獨立地選自由以下組成之群：0、1 及 2；且

各 $\mathbf{R^{a4}}$ 及 $\mathbf{R^{a5}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1682】　實施例 6.　如實施例 5 之化合物，其中 $\mathbf{Z^1}$ 為 N；$\mathbf{Z^2}$ 為 CH 或 CR^{a4}；且 $\mathbf{Z^3}$ 為 N。

【1683】　實施例 7.　如實施例 1 之化合物，其中該化合物為式(**I-a-3**)化合物：



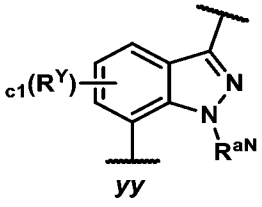
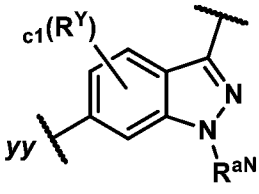
式(**I-a-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 $C(Me)_2$；且

一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基，其中：

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 含有 1-2 個環氮原子且不含額外環雜原子，且

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1684】　實施例 8.　如實施例 7 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環螺環 6-12 (例如，7、9 或 11)員含氮伸雜環基。

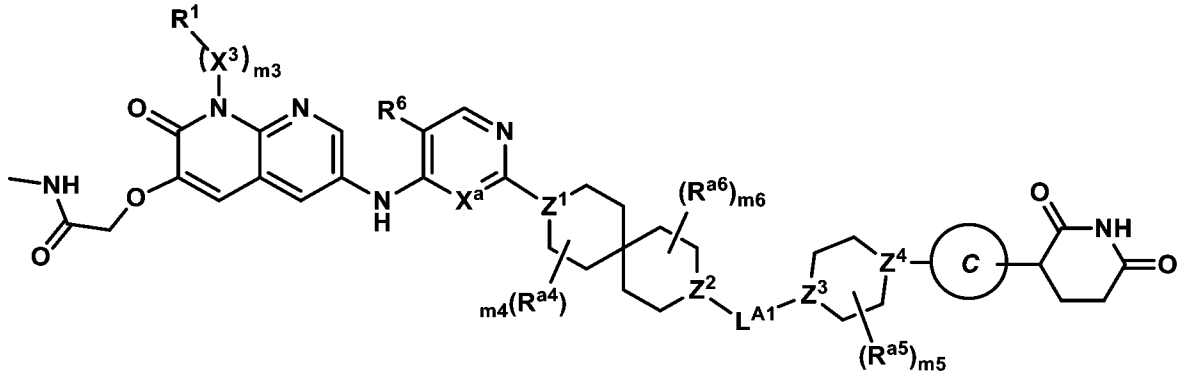
【1685】　實施例 9.　如實施例 7 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環橋聯 6-12 (例如，7、8 或 9)員含氮伸雜環基。

【1686】　實施例 10. 如實施例 7 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環稠合 6-12 (例如，6)員含氮伸雜環基。

【1687】　實施例 11. 如實施例 1 或 7 中任一項之化合物，其中該化合物為式(**I-a-4**)化合物：



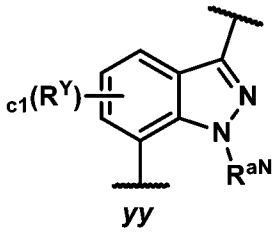
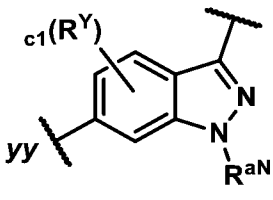
式(**I-a-4**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$ 為 N 或 CH；

$\mathbf{R^6}$ 為-F 或-Cl；

m3 為 1，$\mathbf{X^3}$ 為 C_{1-3} 伸烷基，且 $\mathbf{R^1}$ 為 H；

環 C 係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1** 為 0 或 1，$\mathbf{R^Y}$ 係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基組成之群，且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$ 為 CH_2、CHMe 或 CMe_2；

$\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、$\mathbf{CR^{a4}}$ 及 N；

$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：CH、$\mathbf{CR^{a5}}$ 及 N，

前提條件為 $\mathbf{Z^1}$ 及 $\mathbf{Z^2}$ 中之至少一者為 N；$\mathbf{Z^3}$ 及 $\mathbf{Z^4}$ 中之至少一者為 N；且當 $\mathbf{Z^2}$ 為 N 時，則 $\mathbf{Z^3}$ 為 CH 或 $\mathbf{CR^{a5}}$；

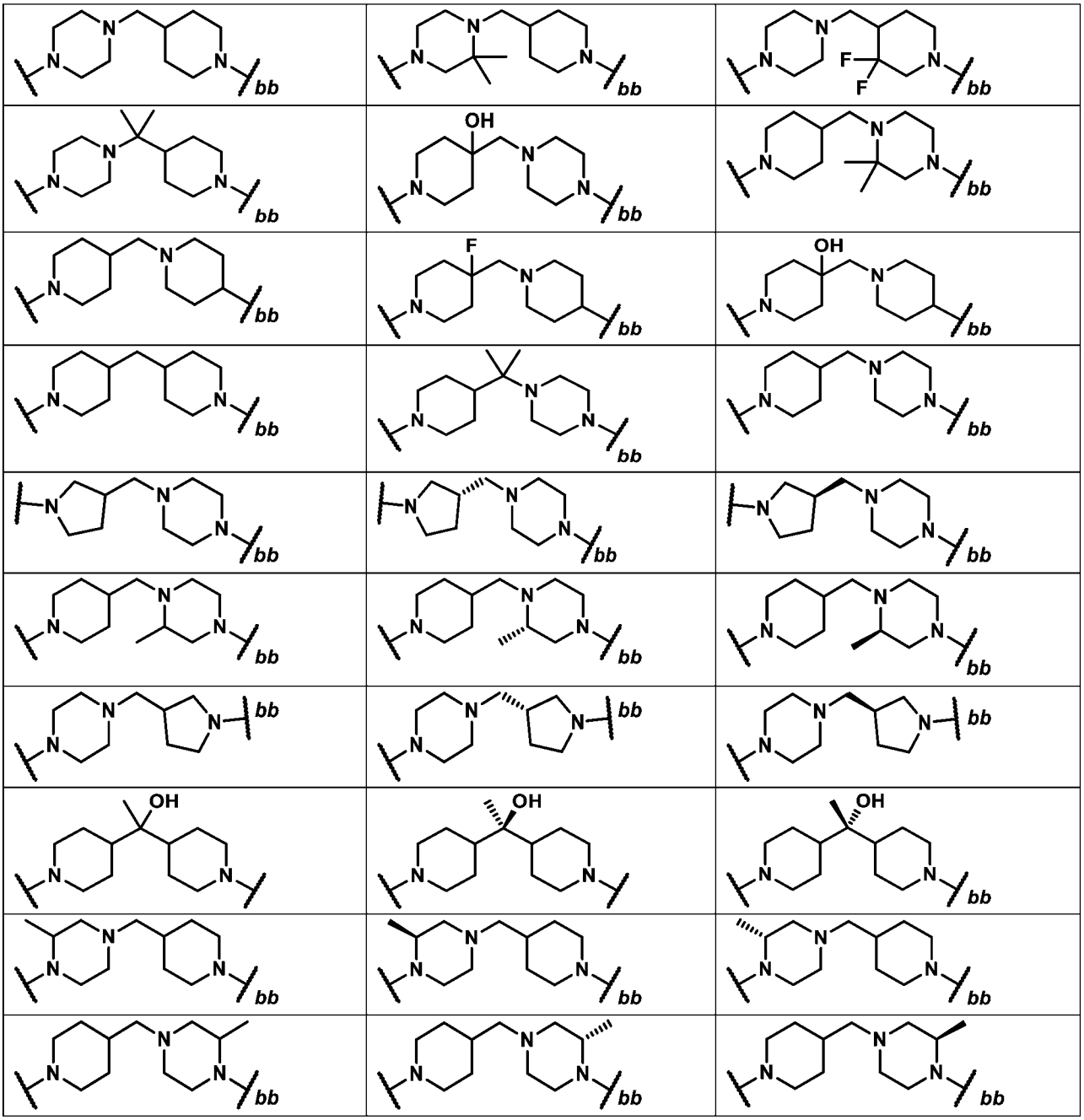
m4 及 **m6** 獨立地為 0 或 1；

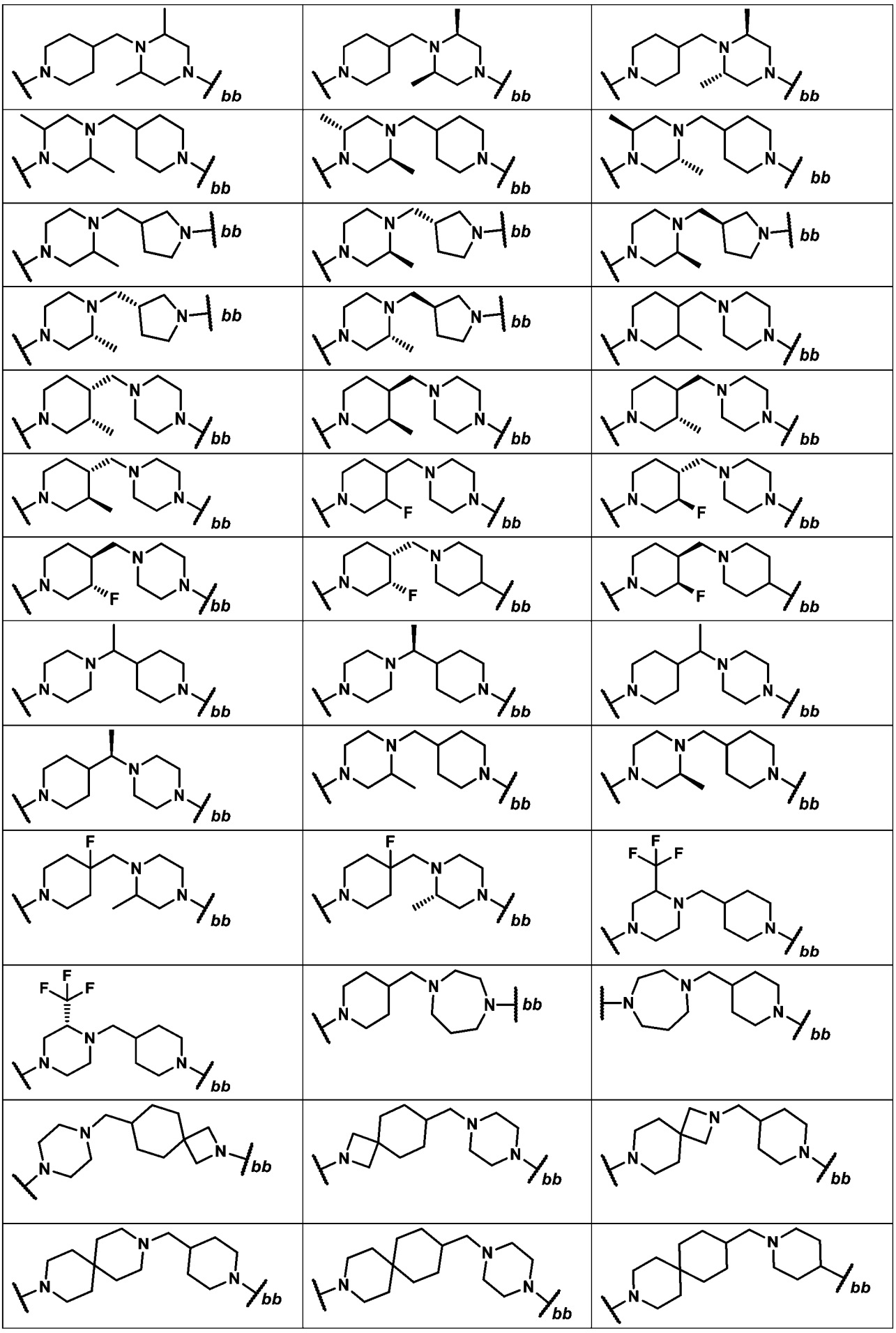
m5 為 0、1 或 2；且

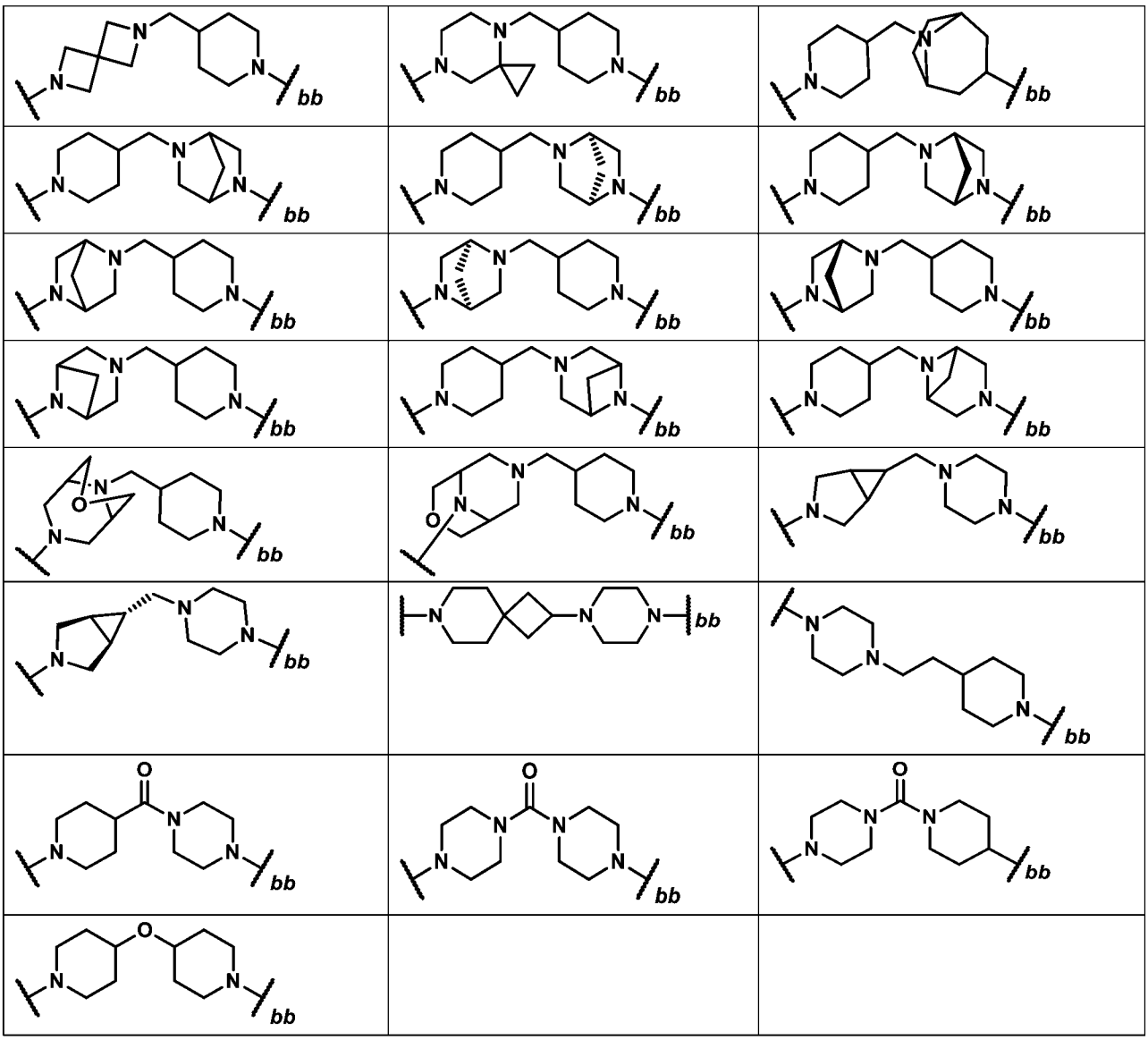
各 R^{a4}、R^{a5} 及 R^{a6} 係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3} 烷氧基、OH 及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【1688】　實施例 12. 如實施例 1 之化合物，其中 L 係選自由**表 L-I-a** 中所描繪之部分組成之群：

表 L-I-a



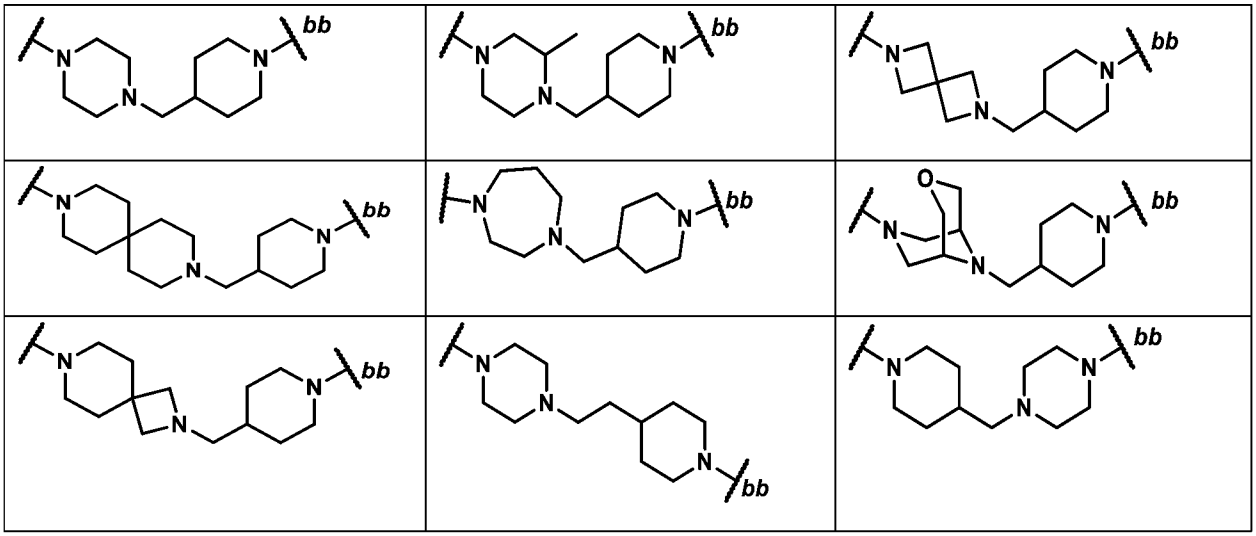


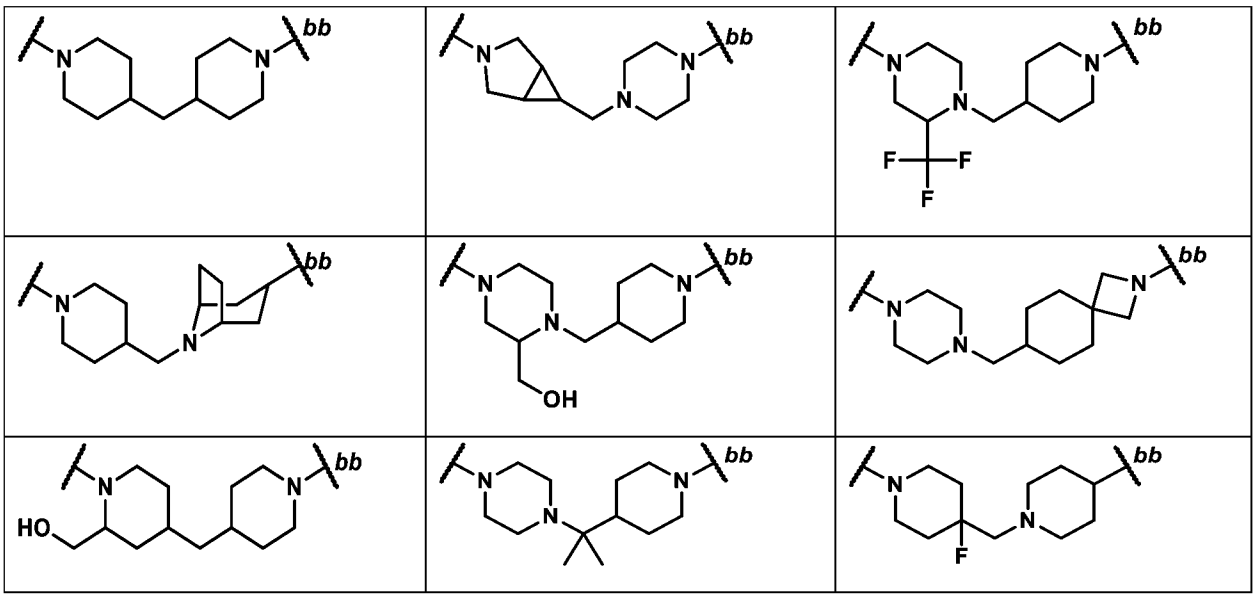


其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；或

由**表 L1a** 中所描繪之部分組成之群：

表 L1a

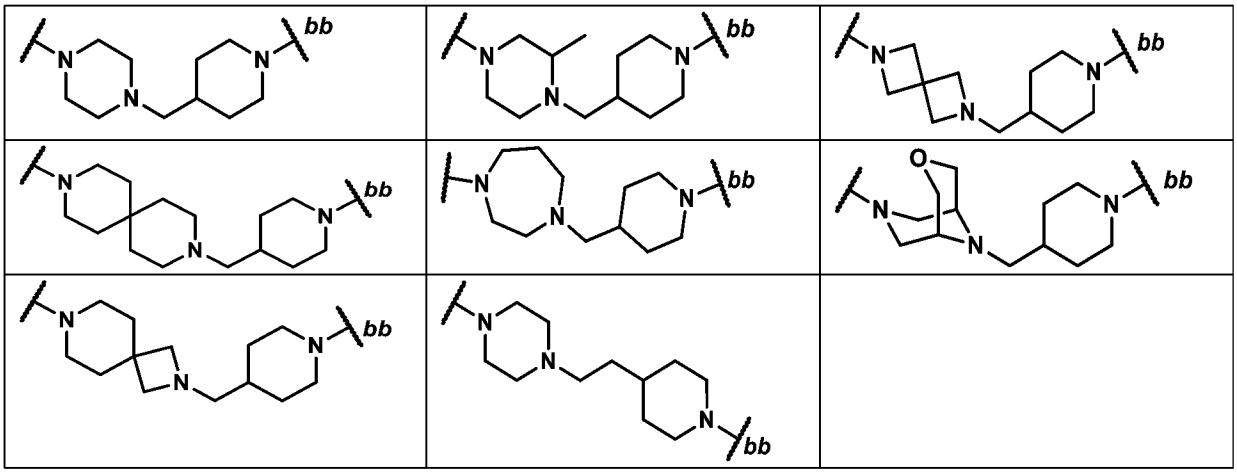




其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；或

由**表 L1a** 中所描繪之部分組成之群：

表 L1a



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1689】　實施例 13. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、103、104、105、105a、106、106a、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、139、140、141、141a、143、145、149、152、158、160、161、162、163、163a、167、168、168a、168b、169、169a、169b、171、172、173、174、174a、174b、175、175a、175b、176、176a、176b、176c、176d、177、177a、

177b、177c、177d、178、179、179a、179b、187、188、188a、188b、189、189a、190、191、192、192a、192b、193、193a、195、195a、196、197、197a、197b、200、203、204、205、209、210、210a、210b、211、212、214、215、215a、215b、216、216a、216b、216c、216d、217、217a、217b、218、218a、218b、219、220、223、224、225、228、228a、228b、229、230、235、236、237、238、238a、238b、239、240、241、242、242a及242b，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表C1**中所描繪之化合物編號101、103、104、105、105a、106、106a、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、139、140、141、141a、143、145、149、152、158、160、161、162、163、163a、167、168、168a、168b、169、169a、169b、171、172、173、174、174a、174b、175、175a、175b、176、176a、176b、176c、176d、177、177a、177b、177c、177d、178、179、179a、179b、187、188、188a、188b、189、189a、190、191、192、192a、192b、193、193a、195、195a、196、197、197a、197b、200、203、204、205、209、210、210a、210b、211、212、214、215、215a、215b、216、216a、216b、216c、216d、217、217a、217b、218、218a、218b、219、220、223、224、225、228、228a、228b、229及230，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表C1**中所描繪之化合物編號101、103、104、105、105a、106、106a、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、139、140、141、141a、143、145、149、152、158、160及161，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表C1**中所描繪之化合物編號101、103、104、105、105a、106、106a、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、124、125、

126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131 及 131a，或其醫藥學上可接受之鹽。

【1690】 實施例 14. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1691】 實施例 15. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 14 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【1692】 實施例 16. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 14 之醫藥組合物，其係用於治療選自由血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌及肺癌組成之群的癌症。

【1693】 實施例 17. 如實施例 16 之化合物或醫藥組合物，其中該血液癌係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該血液癌係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該血液癌係選自由 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群；視情況其中該血液癌為 FL 或 DLBCL；視情況其中該血液癌為 DLBCL。

【1694】 實施例 18. 如實施例 15 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制

劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

如實施例 1 之選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【1695】　實施例 19. 如實施例 16 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組

成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【1696】　實施例 20. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 14 之醫藥組合物，其係用於治療選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群之癌症的方法中；視情況其中該癌症係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該癌症係選自由 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群；視情況其中該癌症為 FL 或 DLBCL；視情況其中該癌症為 DLBCL，該方法包括向個體投與治療有效量之如實施例 1 至 13 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 14 之醫藥組合物。

【1697】　實施例 21. 如實施例 20 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向

該個體投與治療有效量之選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

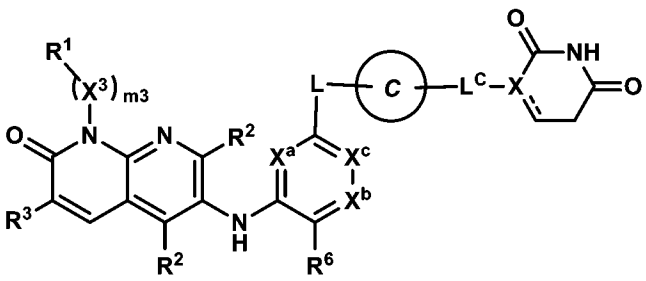
選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【1698】　實施例 22. 如實施例 46 之化合物或醫藥組合物，其中如實施例 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 14 之醫藥組合物及額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

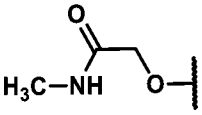
示例性式(I)實施例

【1699】　實施例 1. 一種式(I)化合物：



式(**I**)

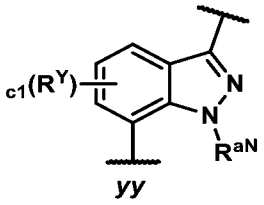
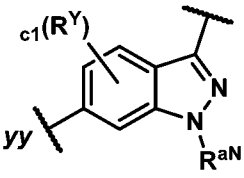
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3} 為  ；

X^{a} 為 N；**X**^{c} 為 N；且 **X**^{b} 為 C**R**^{x1} (例如，CH)；或 **X**^{a} 為 CH；**X**^{c} 為 N；且 **X**^{b} 為 C**R**^{x1} (例如，CH)；

R^{6} 為-F 或-Cl；

m3 為 1，**X**^{3} 為 C_{1-3} 伸烷基，且 **R**^{1} 為 H；

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0；或 **c1** 為 1 且 **R**^{Y} 為鹵基(例如，-F)；

R^{aN} 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；

X 為 CH；

L^{C} 為一鍵；

L 係選自由以下組成之群：

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；

-**L**^{A4}-**L**^{A1}-**L**^{A1}-**L**^{A4}-***bb***；及

-**L**^{A4}-**L**^{A3}-**L**^{A4}-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；且

L^{A1} 為 CH_2；

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基，其中：

存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：F、甲基、CF_3、CHF_2 及 CH_2F。

【1700】 實施例 2. 如實施例 1 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員單環含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^{av}}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基。

【1701】 實施例 3. 如實施例 1 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員單環含氮伸雜環基；且另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環 6-12 員含氮伸雜環基。

【1702】 實施例 4. 如實施例 1 之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-*bb*，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1703】 實施例 5. 如實施例 4 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

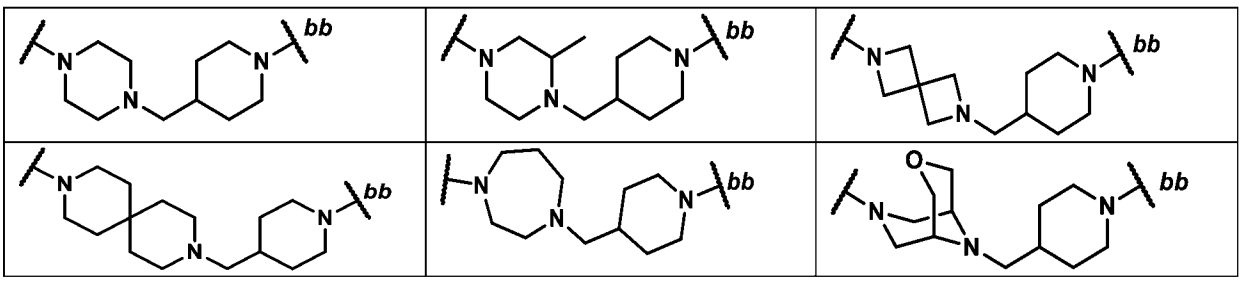
另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環螺環 6-10 員含氮伸雜環基。

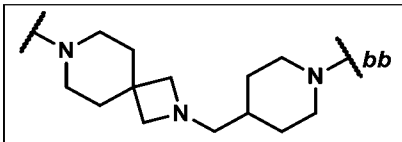
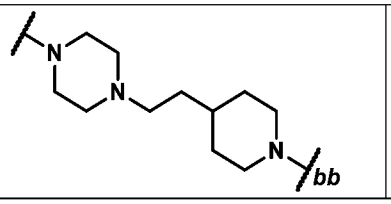
【1704】 實施例 6. 如實施例 4 之化合物，其中一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之單環 4-6 員含氮伸雜環基；且

另一個 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之雙環橋聯 6-10 員含氮伸雜環基。

【1705】 實施例 7. 如實施例 1 之化合物，其中 L 係選自由**表 L-I-a** 中所描繪之部分組成之群：

表 L1a



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【1706】　實施例 8.　如實施例 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、103、104、105、105a、106、106a、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131 及 131a，或其醫藥學上可接受之鹽。

【1707】　實施例 9.　一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1708】　實施例 10. 如實施例 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 9 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【1709】　實施例 11. 如實施例 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 9 之醫藥組合物，其係用於治療選自由血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌及肺癌組成之群的癌症。

【1710】　實施例 12. 如實施例 11 之化合物或醫藥組合物，其中該血液癌係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該血液癌為 DLBCL。

【1711】　實施例 13. 如實施例 11 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-

xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【1712】　實施例 14. 如實施例 12 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

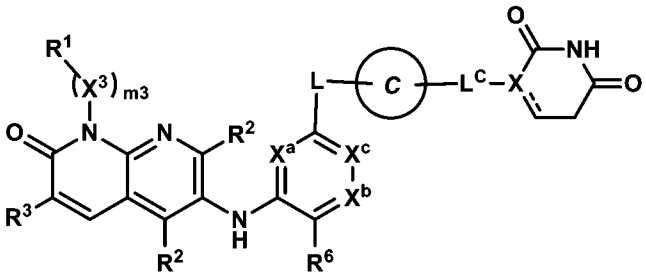
【1713】　實施例 15. 如實施例 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 9 之醫藥組合物，其係用於治療選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群之癌症的方法中；視情況其中該癌症為 DLBCL，該方法包括向個體投與治療有效量之如實施例 1 至 8 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 9 之醫藥組合物。

【1714】　實施例 16. 如實施例 15 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【1715】　實施例 17. 如實施例 16 之化合物或醫藥組合物，其中如實施例 1 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 9 之醫藥組合物及額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

示例性式(I)實施例

【1716】　實施例 1.　一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及 $\mathbf{R^{b1}}$；

m3 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{X^3}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N$\mathbf{R^f}$-、-C(=O)-及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3} 伸烷基；

前提條件為該 N-$(\mathbf{X^3})_{m3}$-$\mathbf{R^1}$ 部分不含任何 O-O、N-O、N-N、O-鹵基或 N-鹵基鍵；

各 $\mathbf{R^2}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、-OH 及-N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；

$\mathbf{R^3}$ 係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4}\mathbf{R^4}$)-$\mathbf{A^2}$ 及-CH=CH-$\mathbf{A^2}$，其中：

$\mathbf{A^1}$ 為-O-或-S-；

各 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；或

該 $\mathbf{R^4}$ 對與其各自所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 4-8 員雜環基環，其中該 C_{3-6} 環烷基環或該 4-8 員雜環基環視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

$\mathbf{A^2}$ 係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)N$\mathbf{R^{3A}}\mathbf{R^f}$、-S(O)$_{1-2}$($C_{1-6}$ 烷基)、-P(O)-(C_{1-6} 烷基)$_2$ 及-C(=NH)NH_2，其中：

$\mathbf{R^{3A}}$ 係選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 烯基、C_{3-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基及 3-8 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由 $\mathbf{R^a}$ 及-(C_{0-3} 伸烷基)-$\mathbf{R^{b1}}$ 組成之群的取

代基取代；

$\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF，前提條件為 $\mathbf{X^a}$ 及 $\mathbf{X^c}$ 中之一或兩者為 N；

$\mathbf{X^b}$ 係選自由 N 及 $\mathbf{CR^{x1}}$ 組成之群；

$\mathbf{R^6}$ 及 $\mathbf{R^{x1}}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、C_{1-2} 烷氧基、CN 及-C≡CH；

L 為$-(\mathbf{L^A})_{n1}-$，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 1 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(\mathbf{R^d})-$、$-N(\mathbf{R^b})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

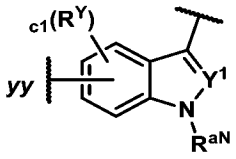
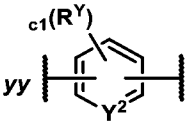
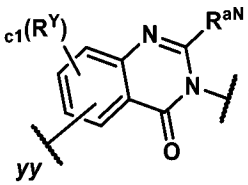
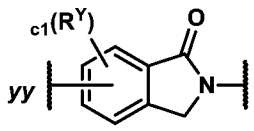
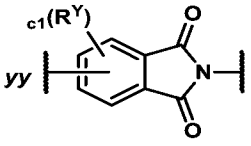
(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$ 烷氧基、$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基、$-N\mathbf{R^dR^e}$、$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)、$S(O)_{1-}$

$_2N(\mathbf{R}^f)_2$、$-\mathbf{R}^b$及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：、、、及；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^Y$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^a$及 $\mathbf{R}^b$；

$\mathbf{R}^{aN}$為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^c$取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^1$及 $\mathbf{Y}^2$獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R}^Y$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^C$係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^a-$、$-C(\mathbf{R}^a)_2-$、-C(=O)-、$-N(\mathbf{R}^d)-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^C$不為 O；且

進一步前提條件為當**環 C** 經由環氮連接至$-\mathbf{L}^C-$時，則 **X** 為 CH，且 $\mathbf{L}^C$為一鍵；

各 $\mathbf{R}^a$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$取代之 C_{1-6}烷氧基；

(f) $-N\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$；

(g) 視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$取代之 $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(h) C(=O)OH；

(i) C(=O)OC$_{1-6}$烷基；

(j) C(=O)OC$_{1-6}$鹵烷基；

(k) C(=O)N(**R**^{f})$_2$；

(l) S(O)$_{0-2}$(C$_{1-6}$烷基)；

(m) S(O)$_{0-2}$(C$_{1-6}$鹵烷基)；

(n) S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$；及

(o) C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基或C$_{2-6}$炔基，各自視情況經1-6個**R**^{c}取代；

各**R**^{b}係獨立地選自由以下組成之群：-(**L**^{b})$_{b}$-**R**^{b1}及-**R**^{b1}，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-**L**^{b}係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N(C$_{1-3}$烷基)-、-S(O)$_{0-2}$-、C(=O)及C$_{1-3}$伸烷基；且

各**R**^{b1}係獨立地選自由以下組成之群：C$_{3-10}$環烷基、4-10員雜環基、C$_{6-10}$芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個**R**^{g}取代；

各**R**^{c}係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C$_{1-6}$烷氧基、-C$_{1-6}$鹵烷氧基、-N**R**^{d}**R**^{e}、C(=O)C$_{1-6}$烷基、C(=O)C$_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OC$_{1-6}$烷基、C(=O)OC$_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OH、C(=O)N(**R**^{f})$_2$、S(O)$_{0-2}$(C$_{1-6}$烷基)、S(O)$_{0-2}$(C$_{1-6}$鹵烷基)及S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$；

各**R**^{d}及**R**^{e}係獨立地選自由以下組成之群：H、C(=O)C$_{1-6}$烷基、C(=O)C$_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OC$_{1-6}$烷基、C(=O)OC$_{1-6}$鹵烷基、C(=O)N(**R**^{f})$_2$、S(O)$_{1-2}$(C$_{1-6}$烷基)、S(O)$_{1-2}$(C$_{1-6}$鹵烷基)、S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$及視情況經1-3個**R**^{h}取代之C$_{1-6}$烷基；

各**R**^{f}係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個**R**^{h}取代之C$_{1-6}$烷基；

各**R**^{g}係獨立地選自由以下組成之群：**R**^{h}、側氧基、C$_{1-3}$烷基及C$_{1-3}$鹵烷基；且

各**R**^{h}係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-(C$_{0-3}$伸烷基)-C$_{1-6}$烷氧

基、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-NH_2、-(C_{0-3}伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)及-(C_{0-3}伸烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【1717】 實施例 2. 如實施例 1 之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$。

【1718】 實施例 3. 如實施例 1 或 2 之化合物，其中 $\mathbf{A^1}$ 為-O-。

【1719】 實施例 4. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^4}$ 為 H。

【1720】 實施例 5. 如實施例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$。

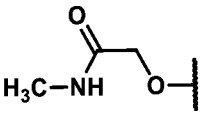
【1721】 實施例 6. 如實施例 5 之化合物，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3}烷基。

【1722】 實施例 7. 如實施例 1 至 6 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1723】 實施例 8. 如實施例 1 至 7 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NHMe。

【1724】 實施例 9. 如實施例 1 或 2 之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$；$\mathbf{A^1}$ 為 O；各 $\mathbf{R^4}$ 為 H；且 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2 或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中 $\mathbf{R^{3A}}$ 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-3}烷基。

【1725】 實施例 10. 如實施例 9 之化合物，其中 $\mathbf{A^2}$ 為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe 或-C(O)NMe_2。

【1726】 實施例 11. 如實施例 1 之化合物，其中 $\mathbf{R^3}$ 為  。

【1727】 實施例 12. 如實施例 1 至 11 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 N；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。

【1728】 實施例 13. 如實施例 1 至 11 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{X^a}$ 為 CH；$\mathbf{X^c}$ 為 N；且 $\mathbf{X^b}$ 為 C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。

【1729】 實施例 14. 如實施例 1 至 13 中任一項之化合物，其中 **R**^{6} 為-Cl 或-F。

【1730】 實施例 15. 如實施例 1 至 14 中任一項之化合物，其中各 **R**^{2} 為 H。

【1731】 實施例 16. 如實施例 1 至 15 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

【1732】 實施例 17. 如實施例 1 至 15 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1，且 **X**^{3} 為 C_{1-3} 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基或伸異丙基)。

【1733】 實施例 18. 如實施例 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **R**^{1} 為 H。

【1734】 實施例 19. 如實施例 1 至 15 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 1；**X**^{3} 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 **R**^{1} 為 H。

【1735】 實施例 20. 如實施例 1 之化合物，其中：

R^{3} 為-**A**^{1}-C(**R**^{4}**R**^{4})-**A**^{2}，其中 **A**^{1} 為 O；各 **R**^{4} 為 H；且 **A**^{2} 為-C(O)NH_2 或-C(O)N**R**^{3A}**R**^{f}，其中 **R**^{3A} 為視情況經 1-6 個 **R**^{c} 取代之 C_{1-3} 烷基；

各 **R**^{2} 為 H；

X^{a} 為 N 或 CH；

X^{c} 為 N；

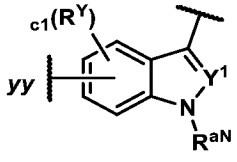
X^{b} 為 CH；且

R^{6} 為-F 或-Cl。

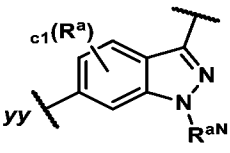
【1736】 實施例 21. 如實施例 20 之化合物，其中 **m3** 為 1；**X**^{3} 為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且 **R**^{1} 為 H。

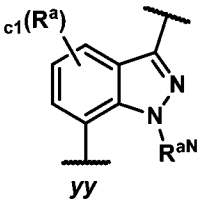
【1737】 實施例 22. 如實施例 20 或 21 之化合物，其中 **X**^{a} 為 N。

【1738】 實施例 23. 如實施例 1 至 22 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

【1739】 實施例 24. 如實施例 1 至 23 之化合物，其中**環 C** 為  。



【1740】 實施例 25. 如實施例 1 至 23 之化合物，其中**環 C** 為 。

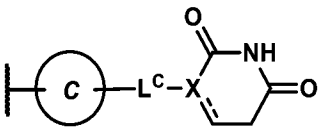
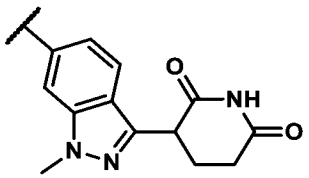
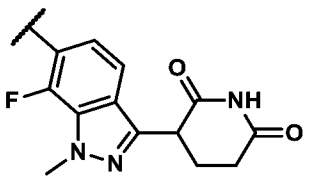
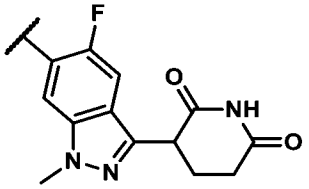
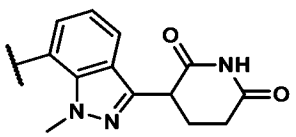
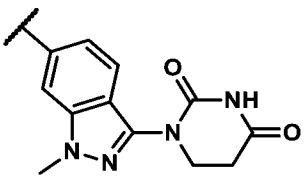
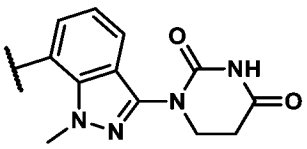
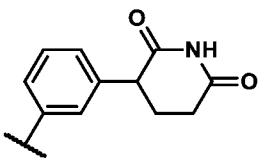
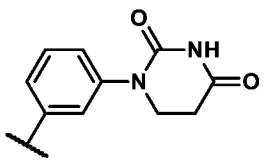
【1741】 實施例 26. 如實施例 1 至 25 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

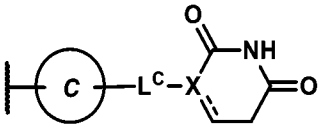
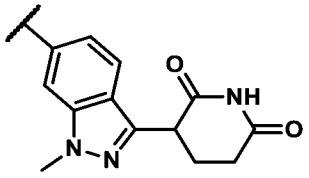
【1742】 實施例 27. 如實施例 1 至 25 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 1，且 $\mathbf{R^Y}$ 為鹵基(例如，-F)。

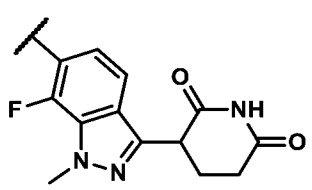
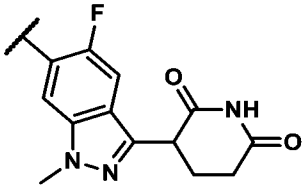
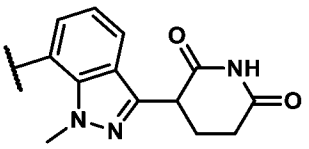
【1743】 實施例 28. 如實施例 1 至 27 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【1744】 實施例 29. 如實施例 1 至 28 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)。

【1745】 實施例 30. 如實施例 1 至 29 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【1746】 實施例 31. 如實施例 1 至 22 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  。

【1747】 實施例 32. 如實施例 1 至 22 或 31 中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  、


、

及

。

【1748】 實施例 33. 如實施例 1 至 32 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L}^{A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L}^{A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【1749】 實施例 34. 如實施例 1 至 33 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 1 至 5 之整數。

【1750】 實施例 35. 如實施例 1 至 34 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 2 至 5 之整數(例如，2 或 3)。

【1751】 實施例 36. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、137、138、139、140、141、141a、142、143、144、145、146、146a、146b、147、148、149、150、151、151a、151b、152、153、153a、153b、154、155、155a、155b、156、156a、156b、156c、156d、157、158、159、159a、159b、160、161、162、163、163a、164、165、166、167、168、168a、168b、169、169a、169b、170、171、172、173、174、174a、174b、175、175a、175b、176、176a、176b、176c、176d、177、177a、177b、177c、177d、178、179、179a、179b、180、180a、180b、180c、180d、181、182、183、184、185、185a、185b、185c、185d、186、187、188、188a、188b、189、189a、190、191、192、192a、192b、193、193a、194、194a、194b、195、195a、196、197、197a、197b、198、199、200、201、201a、202、203、204、205、206、207、208、208a、208b、209、210、210a、210b、

211、212、213、214、215、215a、215b、216、216a、216b、216c、216d、217、217a、217b、218、218a、218b、219、220、221、221a、221b、221c、221d、222、223、224、225、226、226a、227、227a、228、228a、228b、229、230、231、231a、231b、232、232a、232b、233、233a、235、236、237、238、238a、238b、239、240、241、242、242a 及 242b，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、137、138、139、140、141、141a、142、143、144、145、146、146a、146b、147、148、149、150、151、151a、151b、152、153、153a、153b、154、155、155a、155b、156、156a、156b、156c、156d、157、158、159、159a、159b、160、161、162、163、163a、164、165、166、167、168、168a、168b、169、169a、169b、170、171、172、173、174、174a、174b、175、175a、175b、176、176a、176b、176c、176d、177、177a、177b、177c、177d、178、179、179a、179b、180、180a、180b、180c、180d、181、182、183、184、185、185a、185b、185c、185d、186、187、188、188a、188b、189、189a、190、191、192、192a、192b、193、193a、194、194a、194b、195、195a、196、197、197a、197b、198、199、200、201、201a、202、203、204、205、206、207、208、208a、208b、209、210、210a、210b、211、212、213、214、215、215a、215b、216、216a、216b、216c、216d、217、217a、217b、218、218a、218b、219、220、221、221a、221b、221c、221d、222、223、224、225、226、226a、227、227a、228、228a、228b、229、230、231、231a、231b、232、232a、233 及 233a，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、

107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131、131a、132、133、134、135、136、136a、137、138、139、140、141、141a、142、143、144、145、146、146a、146b、147、148、149、150、151、151a、151b、152、153、153a、153b、154、155、155a、156、156a、156b、156c、156d、157、158、159、159a、159b、160 及 161，或其醫藥學上可接受之鹽；或

如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 101、102、103、104、105、105a、106、106a、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、122a、122b、123、123a、123b、124、125、126、126a、127、127a、128、129、130、130a、131 及 131a，或其醫藥學上可接受之鹽。

【1752】　實施例 37. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1753】　實施例 38. 如實施例 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 37 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【1754】　實施例 39. 如實施例 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 37 之醫藥組合物，其係用於治療選自由血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌及肺癌組成之群的癌症。

【1755】　實施例 40. 如實施例 39 之化合物或醫藥組合物，其中該血液癌係選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該血液癌係選自

由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該血液癌係選自由 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群；視情況其中該血液癌為 FL 或 DLBCL；視情況其中該血液癌為 DLBCL。

【1756】 實施例 41. 如實施例 38 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其

係用於治療中。

【1757】　實施例 42. 如實施例 39 之化合物或醫藥組合物及選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【1758】　實施例 43. 如實施例 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 37 之醫藥組合物，其係用於治療選自由瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群之癌症的方法中；視情況其中該癌症係選自由瀰漫性大 B

細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)組成之群；視情況其中該癌症係選自由 DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL 及 ALL (例如，B-ALL)組成之群；視情況其中該癌症為 FL 或 DLBCL；視情況其中該癌症為 DLBCL，該方法包括向個體投與治療有效量之如實施例 1 至 36 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 37 之醫藥組合物。

【1759】 實施例 44. 如實施例 43 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由 PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Bcl-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法、化學療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCL-X_L 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、多梳抑制複合體 2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19 療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法；或

選自由 PI3K 抑制劑、BTK 抑制劑、JAK 抑制劑、BRaf 抑制劑、MEK 抑制劑、Bcl-2 抑制劑、Bcl-xL 抑制劑、XPO1 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗 CD19

療法、抗 CD20 療法、抗 CD3 療法及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【1760】　實施例 45. 如實施例 46 之化合物或醫藥組合物，其中如實施例 1 至 36 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 37 之醫藥組合物及額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

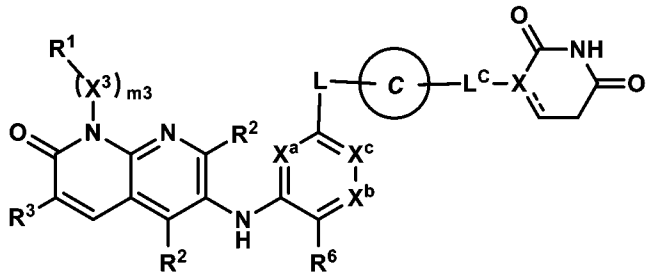
```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C256586SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-10-
31">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>TLS-037TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/351,715</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-13</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">樹線生物科學公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>TREELINE BIOSCIENCES, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">1,8-萘啶-2-酮異雙功能BCL6降解劑
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>1</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>751</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..751</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGQTGKKSEKGPVCWRKRVKSEYMRLRQLKRFRRADEVKSMFSSNRQKILERTEILNQEWKQ
RRIQPVHILTSVSSLRGTRECSVTSDLDFPTQVIPLKTLNAVASVPIMYSWSPLQQNFMVEDETVLHNIPYMGDEVLDQD
GTFIEELIKNYDGKVHGDRECGFINDEIFVELVNALGQYNDDDDDDDGDDPEEREEKQKDLEDHRDDKESRPPRKFPSDK
IFEAISSMFPDKGTAEELKEKYKELTEQQLPGALPPECTPNIDGPNAKSVQREQSLHSFHTLFCRRCFKYDCFLHRKCNY
SFHATPNTYKRKNTETALDNKPCGPQCYQHLEGAKEFAAALTAERIKTPPKRPGGRRRGRLPNNSSRPSTPTINVLESKD
TDSDREAGTETGGENNDKEEEEKKDETSSSSEANSRCQTPIKMKPNIEPPENVEWSGAEASMFRVLIGTYYDNFCAIARL
IGTKTCRQVYEFRVKESSIIAPAPAEDVDTPPRKKKRKHRLWAAHCRKIQLKKDGSSNHVYNYQPCDHPRQPCDSSCPCV
IAQNFCEKFCQCSSECQNRFPGCRCKAQCNTKQCPCYLAVRECDPDLCLTCGAADHWDSKNVSCKNCSIQRGSKKHLLLA
PSDVAGWGIFIKDPVQKNEFISEYCGEIISQDEADRRGKVYDKYMCSFLFNLNNDFVVDATRKGNKIRFANHSVNPNCYA
KVMMVNGDHRIGIFAKRAIQTGEELFFDYRYSQADALKYVGIEREMEIP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基及$\mathbf{R^{b1}}$；

m3為0、1、2或3；

各$\mathbf{X^3}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N$\mathbf{R^f}$-、-C(=O)-及視情況經1-3個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-3}伸烷基；

前提條件為該N-$(\mathbf{X^3})_{m3}$-$\mathbf{R^1}$部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-鹵基或N-鹵基鍵；

各$\mathbf{R^2}$係獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OH及-N$\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；

$\mathbf{R^3}$係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4}\mathbf{R^4}$)-$\mathbf{A^2}$及-CH=CH-$\mathbf{A^2}$，其中：

$\mathbf{A^1}$為-O-或-S-；

各$\mathbf{R^4}$係獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；或該$\mathbf{R^4}$對與其各自所連接之碳原子一起形成C_{3-6}環烷基環或4-8員雜環基環，其中該C_{3-6}環烷基環或該4-8員雜環基環視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

$\mathbf{A^2}$係選自由以下組成之群：-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{3A}}$、-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$及-C(=NH)NH_2，其中：

$\mathbf{R^{3A}}$係選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基及3-8員雜環基，各自視情況經1-6個獨立地選自由$\mathbf{R^a}$及-(C_{0-3}伸烷基)-$\mathbf{R^{b1}}$組成之群的取代基取代；

$\mathbf{X^a}$及$\mathbf{X^c}$係獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CF，前提條件為$\mathbf{X^a}$及$\mathbf{X^c}$中之一或兩者為N；

$\mathbf{X^b}$係選自由N及C$\mathbf{R^{x1}}$組成之群；

$\mathbf{R^6}$及$\mathbf{R^{x1}}$各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}鹵烷基、C_{1-2}烷氧基、CN及-C≡CH；

L為-($\mathbf{L^A}$)$_{n1}$-，其中$\mathbf{L^A}$及**n1**係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1為1至15之整數；且

各$\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$及$\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為1-3次出現之$\mathbf{L^A}$為$\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1為0至20之整數；且

各$\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$及$\mathbf{L^{A3}}$；

各$\mathbf{L^{A1}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

各$\mathbf{L^{A3}}$係獨立地選自由以下組成之群：-N($\mathbf{R^d}$)-、-N($\mathbf{R^b}$)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-及C(=O)；

各$\mathbf{L^{A4}}$係獨立地選自由以下組成之群：

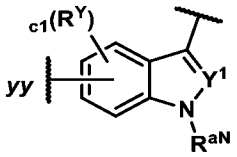
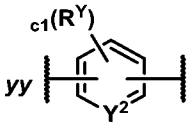
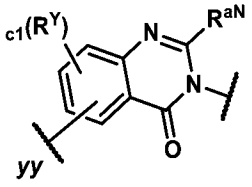
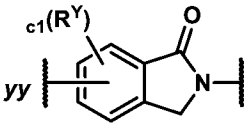
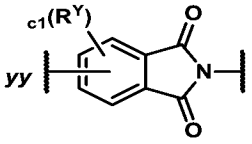
(a) C_{3-15}伸環烷基或3-15員伸雜環基，各自視情況經1-6個獨立地選

自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$及$\mathbf{R}^{b}$；及

(b) C_{6-15}伸芳基或5-15員伸雜芳基，各自視情況經1-6個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$及$\mathbf{R}^{b}$；

前提條件為**L**不含任何N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$或O-$S(O)_{0-2}$鍵；

其中各$\mathbf{R}^{L}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、-N$\mathbf{R}^{d}\mathbf{R}^{e}$、C(=O)N($\mathbf{R}^{f}$)$_2$、$S(O)_{0-2}$($C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}$($C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^{f})_2$、-$\mathbf{R}^{b}$及視情況經1-6個$\mathbf{R}^{c}$取代之$C_{1-6}$烷基；

環C係選自由以下組成之群：、、、及；

c1為0、1、2或3；

各$\mathbf{R}^{Y}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^{a}$及$\mathbf{R}^{b}$；

$\mathbf{R}^{aN}$為H或視情況經1-3個$\mathbf{R}^{c}$取代之C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^{1}$及$\mathbf{Y}^{2}$獨立地為N、CH或C$\mathbf{R}^{Y}$；

yy表示與**L**之連接點；

X為CH、C或N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^{C}$係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{a}$-、-C($\mathbf{R}^{a}$)$_2$-、-C(=O)-、-N($\mathbf{R}^{d}$)-及O，前提條件為當**X**為N時，則$\mathbf{L}^{C}$不為O；且

進一步前提條件為當**環C**經由環氮連接至-$\mathbf{L}^{C}$-時，則**X**為CH，且$\mathbf{L}^{C}$為一鍵；

各$\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) 視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-6}烷氧基；

(f) $-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；

(g) 視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代之$C(=O)C_{1-6}$烷基；

(h) C(=O)OH；

(i) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(j) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(k) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(l) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(m) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(n) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(o) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$及$-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各$-\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$烷基)-、$-S(O)_{0-2}-$、C(=O)及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$鹵烷氧基、$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、

$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；

各$\mathbf{R}^d$及$\mathbf{R}^e$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基、$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)、$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之$C_{1-6}$烷基；

各$\mathbf{R}^f$係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之C_{1-6}烷基；

各$\mathbf{R}^g$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^h$、側氧基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基；且

各$\mathbf{R}^h$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、-OH、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-C_{1-6}鹵烷氧基、-(C_{0-3}伸烷基)-NH_2、-(C_{0-3}伸烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)及-(C_{0-3}伸烷基)-$N(C_{1-3}$烷基$)_2$。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R}^3$為-$\mathbf{A}^1$-C($\mathbf{R}^4\mathbf{R}^4$)-$\mathbf{A}^2$。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中$\mathbf{A}^1$為-O-。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R}^4$為H。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中$\mathbf{A}^2$為-$C(O)NH_2$或-$C(O)N\mathbf{R}^{3A}\mathbf{R}^f$。

【請求項6】

如請求項5之化合物，其中$\mathbf{R}^{3A}$為視情況經1-6個$\mathbf{R}^c$取代之C_{1-3}烷基。

【請求項7】

如請求項1至6之化合物，其中$\mathbf{A^2}$為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe或-C(O)NMe_2；或

$\mathbf{A^2}$為-C(O)NHMe。

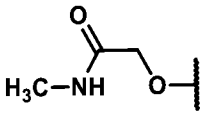
【請求項8】

如請求項1或2之化合物，其中$\mathbf{R^3}$為-$\mathbf{A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$；$\mathbf{A^1}$為O；各$\mathbf{R^4}$為H；且$\mathbf{A^2}$為-C(O)NH_2或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中$\mathbf{R^{3A}}$為視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-3}烷基。

【請求項9】

如請求項8之化合物，其中$\mathbf{A^2}$為-C(O)NH_2、-C(O)NHMe或-C(O)NMe_2。

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R^3}$為。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^a}$為N；$\mathbf{X^c}$為N；且$\mathbf{X^b}$為C$\mathbf{R^{x1}}$(例如，CH)；或

$\mathbf{X^a}$為CH；$\mathbf{X^c}$為N；且$\mathbf{X^b}$為C$\mathbf{R^{x1}}$ (例如，CH)。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^6}$為-Cl或-F。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^2}$為H。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中**m3**為0；或

m3為1，且$\mathbf{X^3}$為C_{1-3}伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基或伸異丙基)。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^1}$為H。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中**m3**為1；$\mathbf{X^3}$為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且$\mathbf{R^1}$為H。

【請求項17】

如請求項1之化合物，其中：

$\mathbf{R^3}$為$\mathbf{-A^1}$-C($\mathbf{R^4R^4}$)-$\mathbf{A^2}$，其中$\mathbf{A^1}$為O；各$\mathbf{R^4}$為H；且$\mathbf{A^2}$為-C(O)NH_2或-C(O)N$\mathbf{R^{3A}R^f}$，其中$\mathbf{R^{3A}}$為視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代之C_{1-3}烷基；

各$\mathbf{R^2}$為H；

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

$\mathbf{X^c}$為N；

$\mathbf{X^b}$為CH；且

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl。

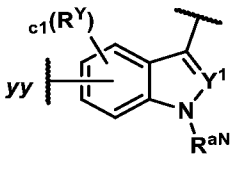
【請求項18】

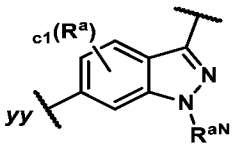
如請求項17之化合物，其中**m3**為1；$\mathbf{X^3}$為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且$\mathbf{R^1}$為H。

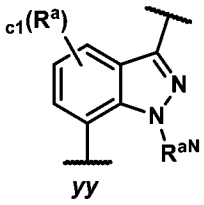
【請求項19】

如請求項17或18之化合物，其中$\mathbf{X^a}$為N。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中**環C**為；或

環C為  ；或

環C為  。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中**c1**為0；或

c1為1，且$\mathbf{R^Y}$為鹵基(例如，-F)。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中**X**為CH。

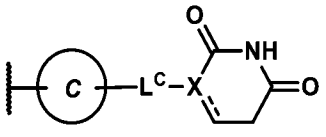
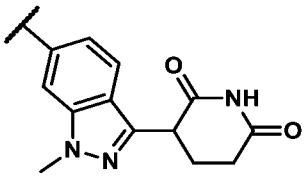
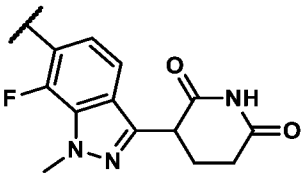
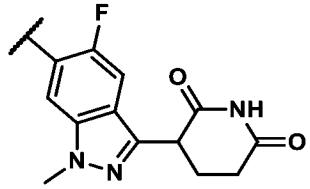
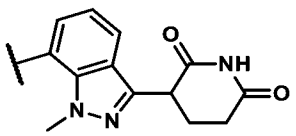
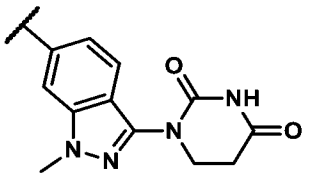
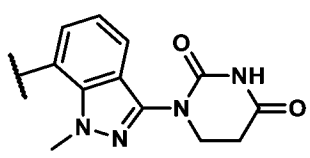
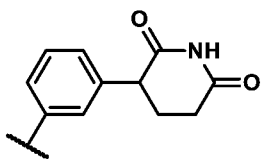
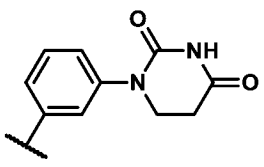
【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基(例如，甲基)。

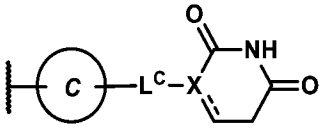
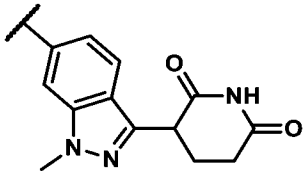
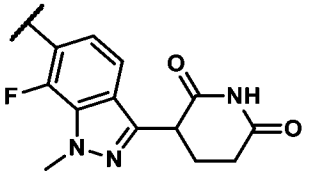
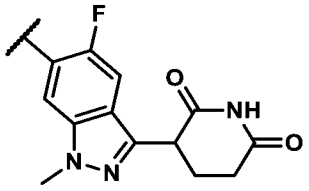
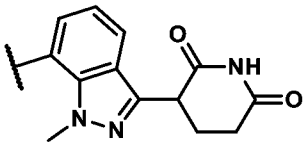
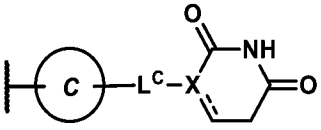
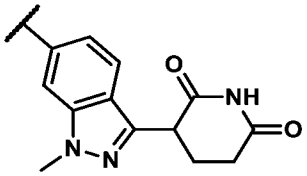
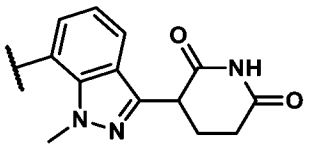
【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^C}$為一鍵。

【請求項25】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中該  部分係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  。

【請求項26】

如請求項1至19或25中任一項之化合物，其中該部分係選自由以下組成之群：、、及；或該部分係選自由以下組成之群：及。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中**L**為-$(\mathbf{L}^{\mathbf{A}})_{\mathbf{n1}}$-，其中$\mathbf{L}^{\mathbf{A}}$及**n1**係根據**(AA)**所定義。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中**n1**為1至5之整數；或

n1為2至5之整數(例如，2或3)。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中**L**係選自由以下組成之群：

-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$_{bb}$；

-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$_{bb}$；及

-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$-$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$-$_{bb}$，

其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項30】

如請求項29之化合物，其中各$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$獨立地為C_{3-10}伸環烷基或4-12員伸雜環基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代；或

各$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$獨立地為視情況經1-6個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之4-12員伸雜環基；或

各$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$獨立地為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之4-10員伸雜環基；或

各$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$獨立地為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基。

【請求項31】

如請求項29或30之化合物，其中一個$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之單環4-6員單環含氮伸雜環基；且另一個$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之雙環6-12員含氮伸雜環基。

【請求項32】

如請求項31之化合物，其中該另一個$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之螺環雙環6-10員含氮伸雜環基；或

該另一個$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代之橋聯雙環6-10員含氮伸雜環基。

【請求項33】

如請求項29至32中任一項之化合物，其中存在於$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$上之各$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

存在於$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$上之各$\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$係獨立地選自由以下組成之群：F、甲基、CF_3、CHF_2及CH_2F。

【請求項34】

如請求項29至33中任一項之化合物，其中各$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$含有1-2個環氮原子且不含額外環雜原子。

【請求項35】

如請求項29至34中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項36】

如請求項35之化合物，其中$\mathbf{L}^{A1}$為-CH_2-；或

$\mathbf{L}^{A1}$為-$C(Me)_2$-；或

$\mathbf{L}^{A1}$為-CHMe-。

【請求項37】

如請求項29至34中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項38】

如請求項37之化合物，其中$\mathbf{L}^{A3}$為-O-、-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【請求項39】

如請求項29至34中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-*bb*，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項40】

如請求項39之化合物，其中各$\mathbf{L}^{A1}$為CH_2。

【請求項41】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{1-2}$-*bb*，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項42】

如請求項41之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A1}$-$\mathbf{L}^{A3}$-*bb*，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項43】

如請求項41或42之化合物，其中$\mathbf{L^{A1}}$為-CH_2-。

【請求項44】

如請求項41或42之化合物，其中$\mathbf{L^{A3}}$為NH或N(C_{1-3}烷基) (例如，NH)。

【請求項45】

如請求項41至44中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-CH_2-NH-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項46】

如請求項41至45中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-10員伸雜環基；或

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基。

【請求項47】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中**L**為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項48】

如請求項47之化合物，其中$\mathbf{L^{A3}}$為-NH-或-O-。

【請求項49】

如請求項47或48之化合物，其中$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-8 (例如，4-6)員含氮伸雜環基；或

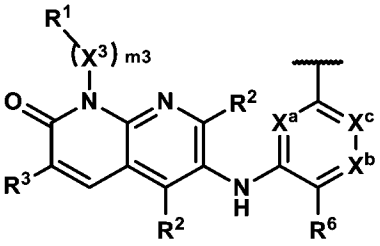
$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之螺環雙環6-12 (例如，8-12)員含氮伸雜環基。

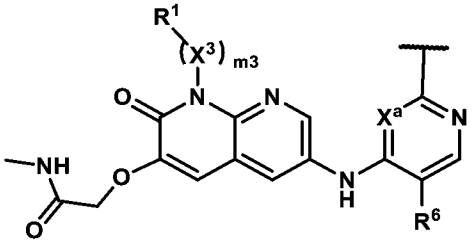
【請求項50】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中**L**係選自由**表L**或**表L1a**中所描繪之部分組成之群，其中***bb***表示與**環C**之連接點。

【請求項51】

如請求項1之化合物，其中：

該  部分為：

，其中：

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

L係選自由以下組成之群：

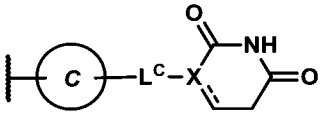
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；

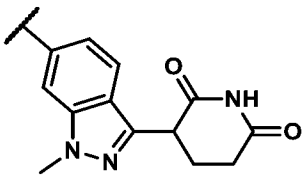
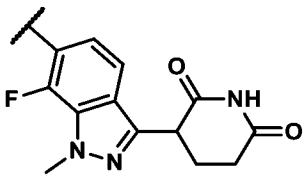
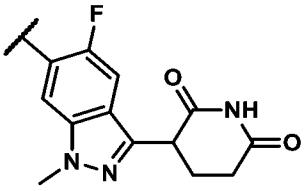
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$*bb*；及

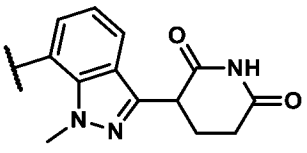
$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$*bb*，

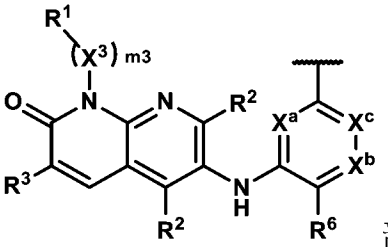
其中***bb***表示與**環C**之連接點，其中：

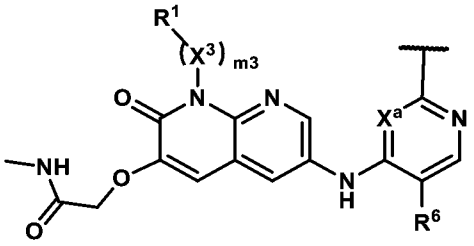
各$\mathbf{L^{A4}}$獨立地為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群：

、、及

；或

該  部分為：

，其中：

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

L係選自由以下組成之群：

$-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-_{bb}$；

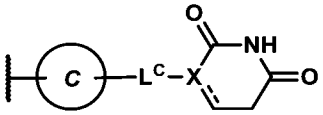
$-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{L^{A4}}-_{bb}$；及

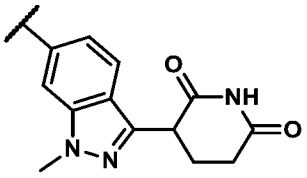
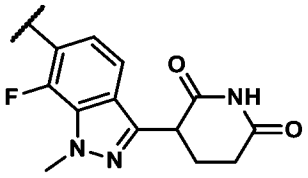
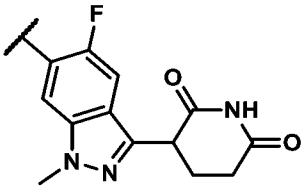
$-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-_{bb}$，

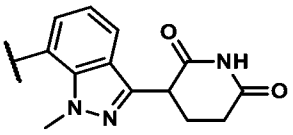
其中***bb***表示與**環C**之連接點，其中：

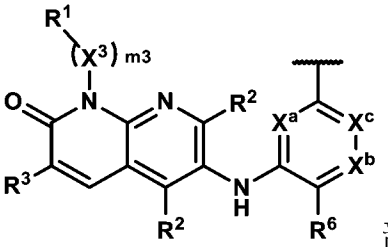
一個$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基；且

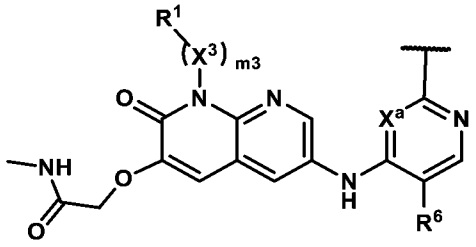
另一個$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之雙環6-12員含氮伸雜環基；且

該  部分係選自由以下組成之群：

、、及

；或

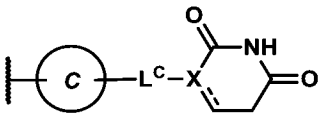
該  部分為：

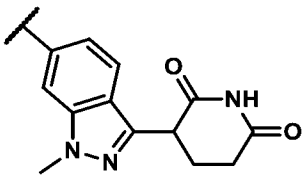
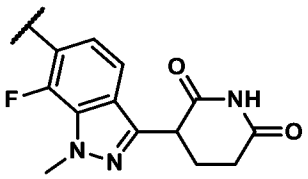
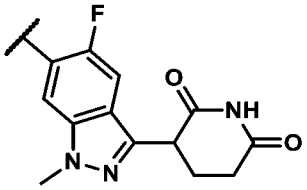
，其中：

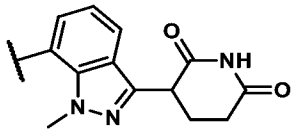
R^{6}為-F或-Cl；

X^{a}為N或CH；

L係選自由**表L**、**表L1a**或**表L3a**中所描繪之部分組成之群；且

該  部分係選自由以下組成之群：

、、及

。

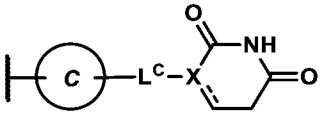
【請求項52】

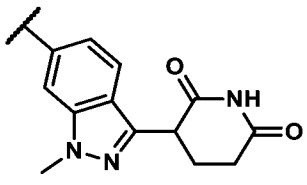
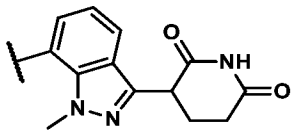
如請求項51之化合物，其中**m3**為1；**X**^{3}為亞甲基、伸乙基或伸異丙基；且**R**^{1}為H。

【請求項53】

如請求項51或52之化合物，其中**X**^{a}為N。

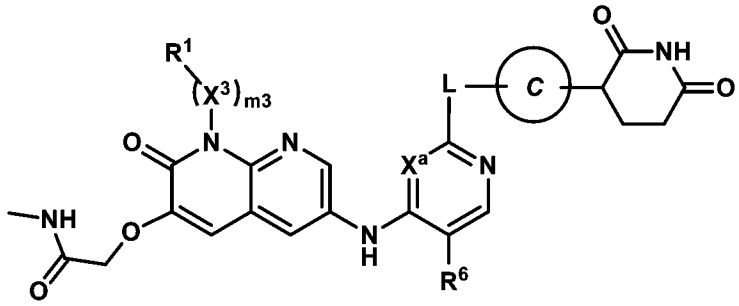
【請求項54】

如請求項51或52之化合物，其中該  部分係選自由以

下組成之群： 及 。

【請求項55】

如請求項1之化合物，其中該化合物為式(**I-a**)化合物：



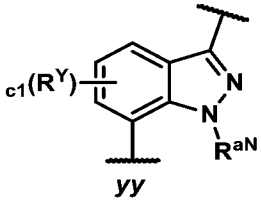
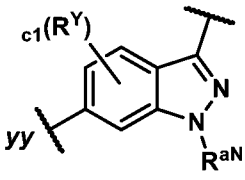
式(**I-a**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

m3為1，$\mathbf{X^3}$為C_{1-3}伸烷基，且$\mathbf{R^1}$為H；

環C係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1**為0或1，$\mathbf{R^Y}$係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基；

L係選自由以下組成之群：

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-}$***bb***；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A4}-}$***bb***；

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A1}-L^{A1}-L^{A4}-}$***bb***；及

$\mathbf{-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-}$***bb***；

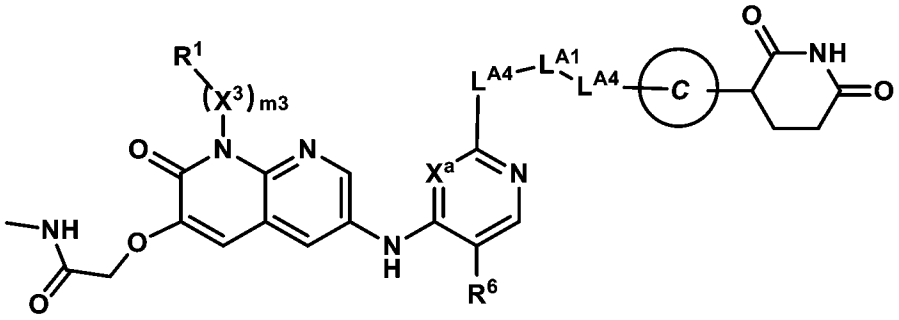
其中***bb***表示與**環C**之連接點；且

$\mathbf{L^{A1}}$為CH_2、CHMe或CMe_2；且

各$\mathbf{L^{A4}}$獨立地為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-12員含氮伸雜環基，其中：

存在於$\mathbf{L^{A4}}$上之各$\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

該化合物為式(**I-a-1**)化合物：



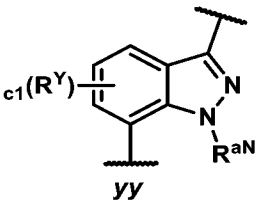
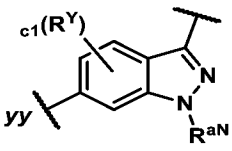
式(**I-a-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

m3為1，$\mathbf{X^3}$為C_{1-3}伸烷基，且$\mathbf{R^1}$為H；

環C係選自由以下組成之群：及，其中：**c1**為0或1，$\mathbf{R^Y}$係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基；

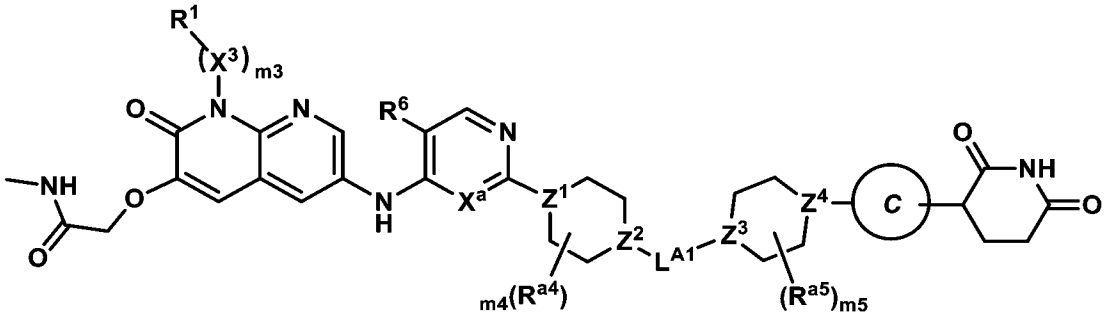
$\mathbf{L^{A1}}$為CH_2、CHMe或CMe_2；且

各$\mathbf{L^{A4}}$獨立地為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基，其中：

各$\mathbf{L^{A4}}$含有1-2個環氮原子且不含額外環雜原子，且

存在於L^{A4}上之各R^a係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

該化合物為式(**I-a-2**)化合物：



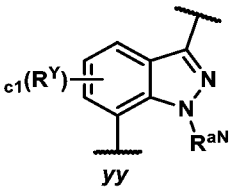
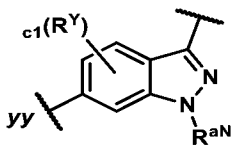
式(**I-a-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^a為N或CH；

R^6為-F或-Cl；

m3為1，X^3為C_{1-3}伸烷基，且R^1為H；

環C係選自由以下組成之群：及，其中：**c1**為0或1，R^Y係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且R^{aN}為C_{1-3}烷基；

L^{A1}為CH_2、CHMe或CMe_2；

Z^1及Z^2係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a4}及N；

Z^3及Z^4係獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^{a5}及N，

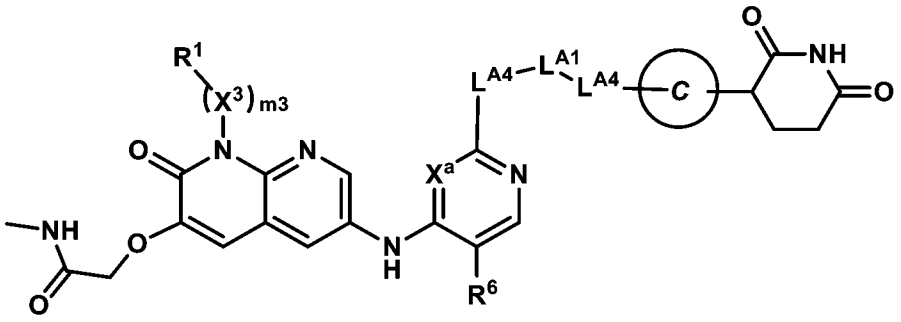
前提條件為Z^1及Z^2中之至少一者為N；Z^3及Z^4中之至少一者為N；且當Z^2為N時，則Z^3為CH或CR^{a5}；

m4及**m5**係獨立地選自由以下組成之群：0、1及2；且

各R^{a4}及R^{a5}係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、

OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

該化合物為式(**I-a-3**)化合物：



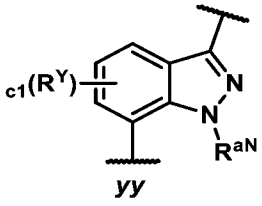
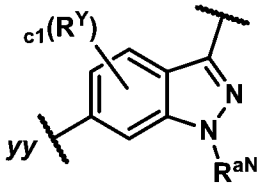
式(**I-a-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

m3為1，$\mathbf{X^3}$為C_{1-3}伸烷基，且$\mathbf{R^1}$為H；

環C係選自由以下組成之群： 及 ，其中：**c1**為0或1，$\mathbf{R^Y}$係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基；

$\mathbf{L^{A1}}$為CH_2、CHMe或CMe_2；且

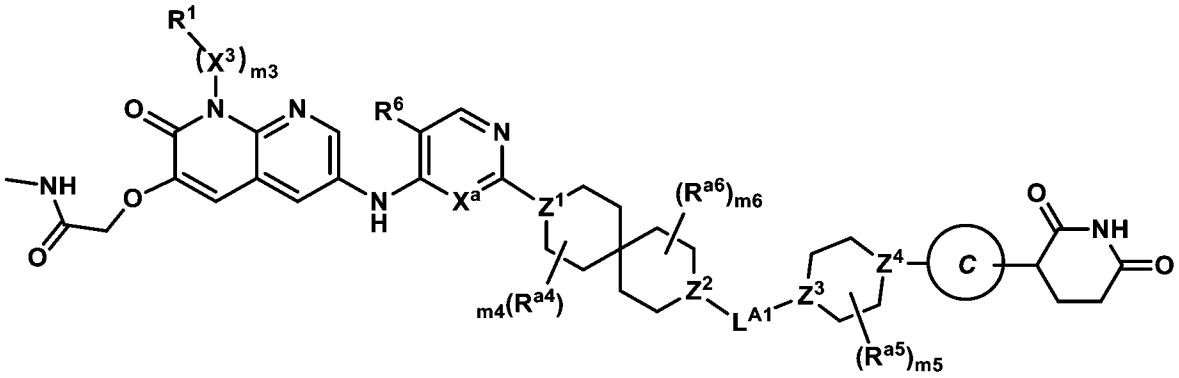
一個$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之單環4-6員含氮伸雜環基；且

另一個$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之雙環6-12員含氮伸雜環基，其中：

各$\mathbf{L^{A4}}$含有1-2個環氮原子且不含額外環雜原子，且

存在於$\mathbf{L^{A4}}$上之各$\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

該化合物為式(**I-a-4**)化合物：



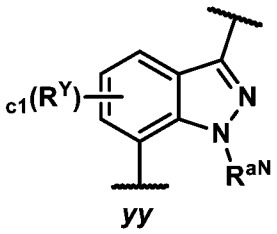
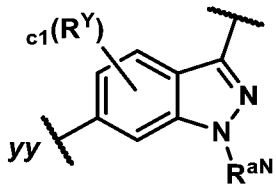
式(**I-a-4**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^{a}為N或CH；

R^{6}為-F或-Cl；

m3為1，**X**^{3}為C_{1-3}伸烷基，且**R**^{1}為H；

環C係選自由以下組成之群： 及 ，

其中：**c1**為0或1，**R**^{Y}係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且**R**^{aN}為C_{1-3}烷基；

L^{A1}為CH_2、CHMe或CMe_2；

Z^{1}及**Z**^{2}係獨立地選自由以下組成之群：CH、C**R**^{a4}及N；

Z^{3}及**Z**^{4}係獨立地選自由以下組成之群：CH、C**R**^{a5}及N，

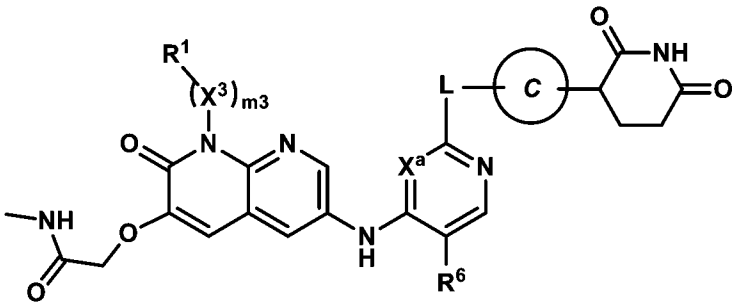
前提條件為**Z**^{1}及**Z**^{2}中之至少一者為N；**Z**^{3}及**Z**^{4}中之至少一者為N；且當**Z**^{2}為N時，則**Z**^{3}為CH或C**R**^{a5}；

m4及**m6**獨立地為0或1；

m5為0、1或2；且

各**R**^{a4}、**R**^{a5}及**R**^{a6}係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；或

該化合物為式(**I-b**)化合物：



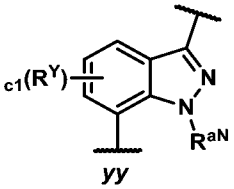
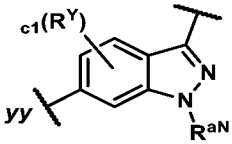
式(**I-b**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{X^a}$為N或CH；

$\mathbf{R^6}$為-F或-Cl；

m3為1，$\mathbf{X^3}$為C_{1-3}伸烷基，且$\mathbf{R^1}$為H；

環C係選自由以下組成之群： 及 ，其中：

c1為0或1，$\mathbf{R^Y}$係選自由鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基組成之群，且$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基；

L為-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***或-$\mathbf{L^{A4}}$-$\mathbf{L^{A1}}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***，其中***bb***表示與**環C**之連接點；且

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-12員含氮伸雜環基，其中：

存在於$\mathbf{L^{A4}}$上之各$\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基。

【請求項56】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由**表C1**中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【請求項57】

一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至56中任一項之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項58】

一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至56中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項57之醫藥組合物。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中該癌症為血液癌、乳癌、胃腸癌、腦癌、肺癌或其組合。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中該血液癌為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、結節性淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma，NLPHL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、血管內大B細胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma，BL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)或慢性骨髓性白血病(CML)；或

其中該血液癌係選自由DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL及ALL (例如，B-ALL)組成之群；或

該血液癌為FL或DLBCL；或

該血液癌為DLBCL；或

該血液癌為FL；或

該血液癌為BL；或

該血液癌為PTCL；或

該血液癌為ALL (例如，B-ALL)。

【請求項61】

如請求項58至60中任一項之方法，其中該治療有效量之如請求項1至56中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項57之醫藥組合物係作為單一療法向該個體投與。

【請求項62】

如請求項58至60中任一項之方法，該方法包括向該個體投與額外療法或治療劑。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該額外療法或治療劑為PI3K抑制劑、Abl抑制劑(例如，BCR-Abl抑制劑)、BTK抑制劑、JAK抑制劑、BRaf抑制劑、MEK抑制劑、BCL-2抑制劑、BCL-X_L抑制劑、XPO1抑制劑、多梳抑制複合體2 (PRC2)抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、抗CD19療法、抗CD20療法、抗CD3療法、化學療法或其組合。

【請求項64】

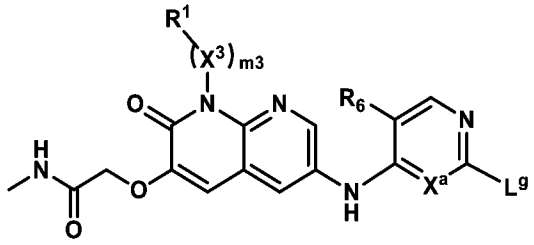
一種用於治療有需要之個體之自體免疫疾患的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至56中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項57之醫藥組合物。

【請求項65】

一種用於治療有需要之個體之淋巴增生性病症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至56中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項57之醫藥組合物。

【請求項66】

一種式(**SII**)化合物，



式(**SII**)

或其鹽，其中：

L^{g}為鹵基；

X^{a}為N或CH；

R^{6}為-F或-Cl；

m3為1，**X**^{3}為C_{1-3}伸烷基，且

R^{1}為H。

【請求項67】

如本文實質上提供之化合物、組合物、組合、醫藥組合物、方法、用途及製程中之任一者。